

Peptidyl derivatives as inhibitors of interleukin-1B converting enzyme.**Publication number:** JP5255218**Publication date:** 1993-10-05**Inventor:****Applicant:****Classification:**

- **International:** A61K38/55; A61P11/00; A61P29/00; C07C233/47;
C07C233/51; C07C237/22; C07K5/02; C07K5/06;
C07K5/08; A61K38/55; A61P11/00; A61P29/00;
C07C233/00; C07C237/00; C07K5/00; (IPC1-7):
C07C237/22; A61K37/64; C07K5/06; C07K5/08

- **European:** C07C233/47; C07C233/51; C07K5/02A

Application number: JP19920204213 19920622**Priority number(s):** US19910718892 19910621; US199108111157 19911219;
US19920889558 19920527**Also published as:**

EP0519748 (A;
US5434248 (A
EP0519748 (A;
EP0519748 (B;
CA2071674 (C

[Report a data error](#) [he](#)

Abstract not available for JP5255218

Abstract of corresponding document: EP0519748

Novel peptidyl derivatives of formula I are found to be potent inhibitors of interleukin-1 beta converting enzyme (ICE). Compounds of formula I may be useful in the treatment of inflammatory or immune-based diseases of the lung and airways; central nervous system and surrounding membranes; the eyes and ears; joints, bones, and connective tissues; cardio-vascular system including the pericardium; the gastrointestinal and urogenital systems; the skin and mucosal membranes. Compounds of formula I are also useful in treating the complications of infection (e.g., gram negative shock) and tumors in which IL 1 functions as an autocrine growth factor or as a mediator of cachexia. <CHEM> I

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-255218

(43)公開日 平成5年(1993)10月5日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 C 237/22		7106-4H		
A 61 K 37/64	ABE	8314-4C		
	ACD			
C 07 K 5/06	Z	8930-4H		
5/08		8018-4H		

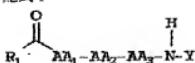
審査請求 有 求査項の数16(全37頁)

(21)出願番号	特願平4-204213	(71)出願人	390023526 メルク エンド カムバニー インコーポ レーテッド MERCK & COMPANY INC OPORATED
(22)出願日	平成4年(1992)6月22日		アメリカ合衆国、ニュージャージィ、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュ-- 126
(31)優先権主張番号	7 1 8 8 9 2	(72)発明者	ケヴィン ティー、チャップマン アメリカ合衆国、07076 ニュージャーシ ィ、スコット ブレインズ、ダンカン ド ライヴ 1974
(32)優先日	1991年6月21日	(74)代理人	弁理士 岡部 正夫 (外5名)
(33)優先権主張国	米国(US)		最終頁に続く
(31)優先権主張番号	8 1 1 1 5 7		
(32)優先日	1991年12月19日		
(33)優先権主張国	米国(US)		
(31)優先権主張番号	8 8 9 5 5 5		
(32)優先日	1992年5月27日		
(33)優先権主張国	米国(US)		

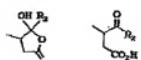
(54)【発明の名称】 インターロイキン-1 β 変換酵素の阻害剤としてのペプチジル誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 下記式I



〔式中、Yは



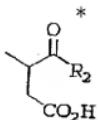
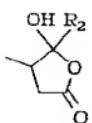
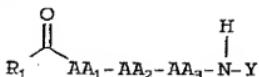
または

R₁は置換アルキル又はアリールアルキル、AA₁は単結合又はAA₁は単結合又はR¹及びR²は水素、置換アルキルなど、R²は水素、重水素などを示す]の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。【効果】上記ペプチジル誘導体は、インターロイキン-1 β 変換酵素 (ICE) の強い阻害剤であり、前及び気管；中枢神経系及び周囲の膜；目及び耳；関節、骨、及び結合組織；心臓を含む心血管系；胃腸及び尿生殖系；皮膚及び粘膜の炎症または免疫関連疾患の治療に有用である。また、感染の合併症及びIL-1がオートクリン成長因子としてまたは悪液質の媒介物として作用する腫瘍の治療にも有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式の化合物

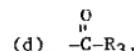
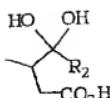
【化1】



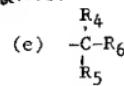
* [式中、

Yは

【化2】



また14

であり；R₁ は(a) 置換されたC₁₋₁₂ アルキル（ここにおいて、置換基は下記の（1）～（4）から選択される(1) 水素、(2) ヒドロキシル、(3) ハロゲンおよび(4) C₁₋₄ アルキルカルボニルであるか、または(b) アリールC₁₋₄ アルキル（ここにおいてアリール基は下記からなる群より選択される、(1) フェニル、

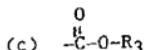
20

(2) ナフチル、(3) ピリジル、(4) フリル、(5) チエニル、(6) チアゾリル、(7) イソチアゾリル、(8) イミダゾリル、(9) ベンツイミダゾリル、(10) ピラジニル、(11) ピリミジル、(12) キノリニル、(13) イソキノリニル、(14) ベンゾフリル、(15) ベンゾチエニル、(16) ピラゾリル、(17) インドリル、(18) プリニル、(19)

イソキサゾリルおよび(20) オキサゾリル、および上記(1)～(20)において定義されたアリールのモノ置換体およびジ置換体（ここにおいて、置換基は独立的にC₁₋₄ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオまたはC₁₋₄ アルキルカルボニルである））であり；R₂ は(a) H、(b) 重水素、(c)

30

【化3】

（c）ここにおいてR₃ は(1) 置換されたC₁₋₄ アルキル（ここにおいて置換基は下記から選択される（a）水素、(b) ヒドロキシル、(c) ハロゲンおよび(d) C₁₋₄ アルキルカルボニル、または

40

(2) アリールC₁₋₄ アルキルまたは上記に定義した如く置換されたアリールC₁₋₄ アルキル（ここにおいてアリールは、互いに独立的にC₁₋₄ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオまたはC₁₋₄ アルキルカルボニルである）

置換基によってモノ置換またはジ置換される

(1) 水素、(2) フッ素、(3) 置換されたC₁₋₄ アルキル（ここにおいて、置換基は独立的にC₁₋₄ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシルから互いに独立的に選択され；R₃ は下記からなる群より選択される

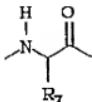
(1) 水素、

(2) フッ素、(3) 置換されたC₁₋₄ アルキル（ここにおいて、置換基は(a) 水素(b) ヒドロキシル、(c) ハロゲンおよび(d) C₁₋₄ アルキルカルボニルから選択される）、(4) アリールC₁₋₄ アルキル（ここにおいて、アリールは水素、オキソ、C₁₋₄ アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシルによって置換されていて、アリールは上記に定義した通りであって、そのアリールは隨意的にモノ置換またはジ置換されていて、その置換基は互いに独立的にC₁₋₄ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオまたはC₁₋₄ アルキルカルボニルである）、(5) C₁₋₄ アルキルアミノカルボニルC₁₋₄ アルキルまたはC₁₋₄ アルキルカルボニルアミノC₁₋₄ アルキル、(6) アリールアミノカルボニルC₁₋₄ アルキルまたはアリールカルボニルアミノC₁₋₄ アルキル（ここにおいて、アリールは上記の定義の通りであって、そのアリールは隨意的にモノ置換またはジ置換されていて、その置換基は互いに独立的にC₁₋₄ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオまたはC₁₋₄ アルキルカルボニルである）、（b）アリールC₁₋₄ アルキルアミノカルボニル

ノ C_{14} アルキル (ここにおいて、アリールは上記の定義の通りであって、そのアリールは隨意的にモノ置換またはジ置換されていて、その置換基は互いに独立的に C_{14} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{14} アルキルアミノ、 C_{14} アルコキシ、 C_{14} アルキルチオまたは C_{14} アルキルカルボニルである) ）であり； A_A は、下記からなる群より選択され

(a) 単結合および
(b) 下記式のアミノ酸

【化5】



（にこにおいて、 R_7 は下記 (a) 、(b) 、(c) からなる群より選択される

(a) 水素

(b) 置換された C_{14} アルキル (ここにおいて、置換基は下記の (1) ～ (11) から選択される、(1) 水素、(2) ヒドロキシル、(3) ハロゲン、(4) $-S-C_{14}$ アルキル、(5) $-SH$ (6) C_{14} アルキルカルボニル、(7) カルボキシ、(8)

【化6】

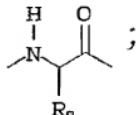


(9) アミノカルボニルアミノ、(10) C_{14} アルキルアミノ（このアルキル部分は水素またはヒドロキシルによって置換され、そしてアミノは水素または C_BZ によって置換される）、(11) グアニジノ、および

(c) アリール C_{14} アルキル (ここにおいて、アリールは上記に定義された通りであり、そのアリールは隨意的にモノ置換またはジ置換され、その置換基は互いに独立的に C_{14} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{14} アルキルアミノ、 C_{14} アルコキシ、 C_{14} アルキルチオまたは C_{14} アルキルカルボニルである) ）； A_A は、下記からなる群より選択され

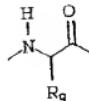
(a) 単結合および
(b) 下記式のアミノ酸

【化7】



A_A は、下記からなる群より選択される

【化8】



（上記各式中、 R_6 と R_7 とは、下記の (a) 、(b) 、(c) からなる群より互いに独立的に選択される

10 (a) 水素、

(b) 置換された C_{14} アルキル (ここにおいて、置換基は下記の (1) ～ (11) から選択される

(1) 水素、(2) ヒドロキシル、(3) ハロゲン、
(4) $-S-C_{14}$ アルキル、(5) $-SH$ 、(6) C_{14} アルキルカルボニル、(7) カルボキシ、(8)

【化9】



(9) アミノカルボニルアミノ、(10) C_{14} アルキルアミノ（このアルキル部分は水素またはヒドロキシルによって置換され、アミノは水素または C_BZ によって置換される）、(11) グアニジノ、および

(c) アリール C_{14} アルキル (ここにおいて、アリールは上記に定義された通りであり、そのアリールは隨意的にモノ置換またはジ置換されていて、その置換基は互いに独立的に C_{14} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{14} アルキルアミノ、 C_{14} アルコキシ、 C_{14} アルキルチオまたは C_{14} アルキルカルボニルである））および薬理的に許容しうるその塩。

【請求項2】 R_1 が

(a) 置換された C_{14} アルキル (ここにおいて、置換基は下記の (1) ～ (3) から選択される

(1) 水素、(2) ヒドロキシルおよび(3) 塩素またはフッ素) であるか、または

(b) アリール C_{14} アルキル (ここにおいてアリール基は下記からなる群より選択される、(1) フェニル、(2) ナフチル、(3) ピリジル、(4) フリル、(5) チエニル、(6) チアゾリル、(7) イソチアゾリル、(8) ベンゾフリル、(9) ベンゾチエニル、

40 (10) インドン、(11) イソオキサゾリルおよび(12) オキサゾリル、および上記 (1) ～ (12) において定義された C_{14} アリールのモノ置換体およびジ置換体 (ここにおいて、置換基は独立的に C_{14} アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシルである) ）であり； R_2 が

(a)

【化10】



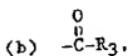
5

(1) 置換された C_{1-6} アルキル (ここにおいて置換基は下記から選択される)

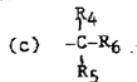
(a) 水素、(b) ヒドロキシル、(c) ハロゲンおよび(d) C_{1-6} アルキルカルボニル、または

(2) アリール C_{1-6} アルキルまたは上記に定義した如く置換されたアリール C_{1-6} アルキル (ここにおいてアリールは、互いに独立的に C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオまたは C_{1-6} アルキルカルボニルである) である)、

【化11】



または



[ここにおいて、 R_1 および R_6 は水素、フッ素およびヒドロキシルから互いに独立的に選択され； R_5 は下記からなる群より選択される

(1) 水素、

(2) フッ素、

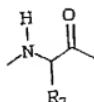
(3) 置換された C_{1-6} アルキル (ここにおいて、置換基は (a) 水素、(b) ヒドロキシル、(c) ハロゲンおよび(d) C_{1-6} アルキルカルボニルから選択される)、

(4) アリール C_{1-6} アルキル (ここにおいて、アルキルは水素、オキソ、 C_{1-3} アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシルによって置換される)；AA: が下記からなる群より選択され

(a) 単結合および

(b) 下記式のアミノ酸

【化12】



[ここにおいて、 R_7 は下記 (a)、(b)、(c) からなる群より選択される

(a) 水素、

(b) 置換された C_{1-6} アルキル (ここにおいて、置換基は下記の (1) ～ (10) から選択される、(1) 水素、(2) ヒドロキシル、(3) ハロゲン、(4) $-S-C_{1-6}$ アルキル、(5) $-SH$ 、(6) C_{1-6} アルキルカルボニル、(7) カルボキシ、(8)

10

(9) C_{1-4} アルキルアミノおよびアルキル部分がヒドロキシルによって置換されている C_{1-4} アルキルアミノ、および (10) グアニジノ)、および

(c) アリール C_{1-6} アルキル (ここにおいて、アリール基は下記からなる群より選択され

(1) フェニル、(2) ナフチル、(3) ピリジル、

(4) フリル、(5) チエニル、(6) チアブリル、

(7) イソチアゾリル、(8) ベンゾフリル、(9) ベンゾチエニル、(10) インドリル、(11) イソオキサゾリルおよび (12) オキサゾリル、そして該アリールは隨意的にモノ置換またはジ置換される (ここにおいて置換基は互いに独立的に C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオまたは C_{1-6} アルキルカルボニルである))] ; AA: が、下記からなる群より選択される

(a) 単結合および

(b) 下記式のアミノ酸

【化14】



[ここにおいて、 R_8 は下記からなる群より選択される

(a) 水素、

(b) 置換された C_{1-6} アルキル (ここにおいて、置換基は下記の (1) ～ (10) から選択される

(1) 水素、(2) ヒドロキシル、(3) ハロゲン、(4) $-S-C_{1-6}$ アルキル、(5) $-SH$ 、(6) C_{1-6} アルキルカルボニル、(7) カルボキシ、(8)

【化15】



(9) C_{1-4} アルキルアミノおよびそのアルキル部分がヒドロキシルによって置換されている C_{1-4} アルキルアミノ、および (10) グアニジノ)、および

(c) アリール C_{1-6} アルキル (ここにおいて、アリールは本請求項において上記に定義した通りであって、該アリールは隨意的にモノ置換またはジ置換されていて、その置換基は互いに独立的に C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオまたは C_{1-6} アルキルカルボニルである)] 請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R_1 が

(a) 置換された C_{1-6} アルキル (ここにおいて、置換基は下記の (1) ～ (10) から選択される

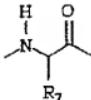
はフッ素)であるか、または

(b) アリール C_{1-6} アルキル (ここにおいてアリール基は下記からなる群より選択される、(1)フェニル、(2)ナフチル、(3)ピリジル、(4)フリル、(5)チエニル、(6)チアゾリル、(7)イソチアゾリル、(8)ベンゾフリル、(9)ベンゾチエニル、(10)インドリル、(11)イソオキサゾリルおよび(12)オキサゾリル

および上記(1)～(12)において定義された C_{1-10} アリールのモノ置換体およびジ置換体 (ここにおいて、置換基は独立的に C_{1-6} アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシルである) であり； R_7 が水素または重水素であり； AA₁ が下記の(a)および(b)からなる群より選択され

(a) 単結合、
(b) 下記式のアミノ酸

【化16】



【ここにおいて、 R_7 は下記の(a)、(b)、(c)からなる群より選択される

(a) 水素、
(b) 置換された C_{1-6} アルキル (ここにおいて、置換基は下記の(1)～(10)から選択される、(1)水素、(2)ヒドロキシル、(3)ハロゲン、(4) $-S-C_{1-6}$ アルキル、(5) $-SH$ 、(6) C_{1-6} アルキルカルボニル、(7)カルボキシ、(8)

【化17】

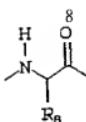


(9) C_{1-6} アルキルアミノおよびアルキル部分がヒドロキシルによって置換されている C_{1-6} アルキルアミノ、および(10)グアニジノ)、および

(c) アリール C_{1-6} アルキル (ここにおいて、アリール基は本請求項において上記に定義した通りである(該アリール基は隨意にモノ置換またはジ置換され、その置換基は互いに独立的に C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオまたは C_{1-6} アルキルカルボニルである))； AA₁ が下記の(a)および(b)からなる群より選択される

(a) 単結合および
(b) 下記式のアミノ酸

【化18】



【ここにおいて、 R_8 は下記の(a)、(b)、(c)からなる群より選択される

(a) 水素、
(b) 置換された C_{1-6} アルキル (ここにおいて、置換基は下記の(1)～(10)から選択される
(1)水素、(2)ヒドロキシル、(3)ハロゲン、(4) $-S-C_{1-6}$ アルキル、(5) $-SH$ 、(6) C_{1-6} アルキルカルボニル、(7)カルボキシ、(8)

【化19】



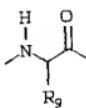
(9) C_{1-6} アルキルアミノおよびそのアルキル部分がヒドロキシルによって置換されている C_{1-6} アルキルアミノ、および(10)グアニジノ)、および

(c) アリール C_{1-6} アルキル (ここにおいて、アリールは本請求項において上記に定義した通りであって、該アリールは隨意にモノ置換またはジ置換されていて、その置換基は互いに独立的に C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオまたは C_{1-6} アルキルカルボニルである) 】請求項1記載の化合物。

【請求項4】 AA₁ が下記の(a)および(b)からなる群より選択される

(a) 単結合および
(b) 下記式のアミノ酸

【化20】



【式中、
 R_8 は、下記の(a)、(b)、(c)からなる群より選択される

(a) 水素、
(b) 置換された C_{1-6} アルキル (ここにおいて、置換基は下記の(1)～(10)から選択される、(1)水素、(2)ヒドロキシル、(3)ハロゲン、(4) $-S-C_{1-6}$ アルキル、(5) $-SH$ 、(6) C_{1-6} アルキルカルボニル、(7)カルボキシ、(8)

【化21】



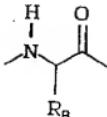
ノ、および(10)グアニジノ)、および

(c)アリールC₁₄アルキル(ここにおいて、アリールは上記からなる群より選択される

(1)フェニル、(2)ナフチル、(3)ピリジル、
(4)フリル、(5)チエニル、(6)チアゾリル、
(7)イソチアゾリル、(8)ベンゾフリル、(9)ベンゾチエニル、(10)インドリル、(11)イソオキサゾリルおよび(12)オキサゾリル、該アリールは隨意的にモノ置換またはジ置換される(該置換基は、互いに独立的にC₁₄アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₄アルキルアミノ、C₁₄アルコキシ、C₁₄アルキルチオまたはC₁₄アルキルカルボニルである)]

請求項5】 A₂が下記式のアミノ酸であり

【化22】



〔式中、R_gは下記の(a)、(b)、(c)からなる群より選択される

(a)水素、

(b)置換されたC₁₄アルキル(ここにおいて、置換基は下記の(1)～(10)から選択される、(1)水素、(2)ヒドロキシル、(3)ハロゲン、(4)−S−C₁₄アルキル、(5)−SH、(6)C₁₄アルキルカルボニル、(7)カルボキシ、(8)

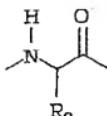
【化23】



(9)C₁₄アルキルアミノおよびアルキル部分がヒドロキシルによって置換されているC₁₄アルキルアミノ、および(10)グアニジノ)、および

(c)アリールC₁₄アルキル(ここにおいて、アリールは隨意的にモノ置換またはジ置換される(該置換基は、互いに独立的にC₁₄アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₄アルキルアミノ、C₁₄アルコキシ、C₁₄アルキルチオまたはC₁₄アルキルカルボニルである)]；そしてA₃が下記のアミノ酸である

【化24】



〔式中、R_gは下記の(a)、(b)、(c)からなる群より選択される

基は下記の(1)～(10)から選択される、(1)水素、(2)ヒドロキシル、(3)ハロゲン、(4)−S−C₁₄アルキル、(5)−SH、(6)C₁₄アルキルカルボニル、(7)カルボキシ、(8)

【化25】



(9)C₁₄アルキルアミノおよびアルキル部分がヒドロキシルによって置換されているC₁₄アルキルアミ

10 ノ、および(10)グアニジノ)、および

(c)アリールC₁₄アルキル(ここにおいて、アリールは本請求項において上記に定義した通りであり、該アリールは隨意的にモノ置換またはジ置換される(該置換基は、互いに独立的にC₁₄アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₄アルキルアミノ、C₁₄アルコキシ、C₁₄アルキルチオまたはC₁₄アルキルカルボニルである)]；請求項4記載の化合物。

【請求項6】 R₁がC₁₄アルキルまたはアリールC₁₄アルキル(ここにおいて、アリールはフェニル、ナフチル、チエニルまたはベンゾチエニルである)であ

20 り；R₂がC₁₄アルキルまたはアリールC₁₄アルキル(ここにおいて、アリールは

(1)フェニル、
(2)ナフチル、
(3)ピリジル、
(4)フリル、
(5)チエニル、
(6)チアゾリル、
(7)イソチアゾリル、
(8)ベンゾフリル、
(9)ベンゾチエニル、

(10)インドリル、
(11)イソオキサゾリルまたは
(12)オキサゾリルであり、

上記(1)～(12)のアリールは、隨意的にモノ置換またはジ置換される(該置換基は、互いに独立的にC₁₄アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₄アルキルアミノ、C₁₄アルコキシ、C₁₄アルキルチオまたはC₁₄アルキルカルボニルである)；そしてR₃およ

びR₄が、互いに独立的に

(a)水素、
(b)C₁₄アルキル、
(c)メルカプトC₁₄アルキル、
(d)ヒドロキシC₁₄アルキル、
(e)カルボキシC₁₄アルキル、
(f)アミノカルボニルC₁₄アルキル、
(h)モノーまたはジーC₁₄アルキルアミノC₁₄アルキル、
ノイ・メラーニ・トロ・マリ・ナリ。

C_{14} アルキル（ここにおいて、置換基はカルボベンゾキシである）または

(k) アリール C_{14} アルキル（ここにおいて、アリール基はフェニルおよびインドリルから選択され、該アリール基は水素、ヒドロキシルまたは C_{14} アルキルによってモノ置換されている）である請求項5記載の化合物。

【請求項7】 R_1 が C_{14} アルキルまたはアリール C_{14} アルキル（ここにおいて、アリールはフェニル、ナフチル、チエニルまたはベンゾチエニルである）であり； R_2 が

【化26】



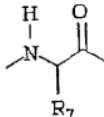
（式中、 R_4 および R_6 は互に独立的に、水素、ヒドロキシルおよびフッ素から選択される）であり； R_5 がアリール C_{14} アルキル（ここにおいて、アルキルは水素、オキソ、 C_{14} アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシルによって置換され、そしてアリールは下記からなる群より選択される、

- (1) フェニル、
- (2) ナフチル、
- (3) ピリジル、
- (4) フリル、
- (5) チエニル、
- (6) チアゾリル、
- (7) イソチアゾリル、
- (8) ベンゾフリル、
- (9) ベンゾチエニル、
- (10) インドリル、
- (11) イソオキサゾリルおよび
- (12) オキサゾリル

（上記のアリールは、隨意にモノ置換またはジ置換される（ここにおいて、置換基は互に独立的に C_{14} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{14} アルキルアミノ、 C_{14} アルコキシ、 C_{14} アルキルチオまたは C_{14} アルキルカルボニルである））であり；そして R_7 が C_{14} アルキルまたはアリール C_{14} アルキル（ここにおいて、アリールは本請求項において定義した通りであり、そして該アリールは隨意にモノ置換またはジ置換される（該置換基は、互に独立的に C_{14} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{14} アルキルアミノ、 C_{14} アルコキシ、 C_{14} アルキルチオまたは C_{14} アルキルカルボニルである））である請求項5に記載の化合物。

【請求項8】 R_1 がメチル、フェニル C_{14} アルキル

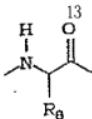
【化27】



式中、 R_7 は

- (a) C_{14} アルキル、
- (b) 置換されたフェニル C_{14} アルキル（ここにおいて、置換基は水素、ヒドロキシル、カルボキシまたは C_{14} アルキルである）、または
- (c) インドリルメチルである} であり； R_2 が C_{14} アルキルであり；そして R_7 が
 - (a) 水素、
 - (b) C_{14} アルキル、
 - (c) アミノ C_{14} アルキル、
 - (d) N-カルボベンゾキシーアミノ（n-ブチル）、
 - (e) カルバミルメチル、
 - (f) インドール-2-イルメチルまたは
 - (g) 置換されたフェニル C_{14} アルキル（ここにおいて、置換基は水素、ヒドロキシル、カルボキシまたは C_{14} アルキルである）である請求項6または7記載の化合物。
- 20 【請求項9】 R_1 がフェニル C_{14} アルキル（ここにおいて、アルキルは水素、オキソ、 C_{14} アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシルによって置換され、そしてフェニルはモノ置換またはジ置換ができる（ここにおいて、置換基は互に独立的に C_{14} アルキル、 C_{14} アルコキシ、 C_{14} アルキルチオまたは C_{14} アルキルカルボニルである））であり；そして R_2 が
 - (a) 水素、
 - (b) C_{14} アルキル、
 - (c) アミノ C_{14} アルキル、
 - (d) N-カルボベンゾキシーアミノ（n-ブチル）、
 - (e) カルバミルメチル、
 - (f) インドール-2-イルメチルまたは
 - (g) 置換されたフェニル C_{14} アルキル（ここにおいて、置換基は水素またはヒドロキシルである）である請求項8記載の化合物。
- 30 【請求項10】 R_1 がメチル、フェニル C_{14} アルキルまたはヒドロキシフェニル C_{14} アルキルであり； AA_1 が単結合、またはチロシニル、ホモチロシニル、フェニルアラニニル、ホモフェニルアラニニルまたはトリプトアニルであり； AA_2 が

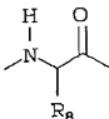
【化28】



(式中、R₈ は C₁₋₄ アルキルである) であり；そして A₁ がアラニニル、リシンルまたは ε-CBZ-リシンルである請求項8記載の化合物。

【請求項11】 R₁ がメチル、フェニル・エチルまたはヒドロキシフェニル・エチルであり；A₁ がチロシニル、ホモチロシニル、フェニルアラニニル、ホモフェニルアラニニルまたはトリプトファンルであり；A₂ が

【化29】



(式中、R₈ は C₁₋₄ アルキルである) であり；そして A₁ がアラニニル、リシンルまたは ε-CBZ-リシンルである請求項9記載の化合物。

【請求項12】 (a) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-リシンル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(b) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-ε-CBZ-リシンル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(c) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(d) N-(N-アセチルフェニルアラニニル-バリニル-リシンル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(e) N-(N-アセチルフェニルアラニニル-バリニル-ε-CBZ-リシンル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(f) N-(N-アセチルフェニルアラニニル-バリニル-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(g) N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル-リシンル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(h) N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル-ε-CBZ-リシンル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(i) N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(j) N-(3-(4-ヒドロキシフェニル)-ブロピオニル-バリニル-リシンル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

ノ-4-オキソブタン酸；

(l) N-(3-(4-ヒドロキシフェニル)-バリニル-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(m) N-(N-(3-メチルブタノイル)-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(n) N-(3-フェニルプロピオニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(o) N-(N-(3-フェニルプロピオニル)-アラニニル-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(p) N-(N-(3-フェニルプロピオニル)-ゲリシニル-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(q) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-(N,N)-ジメチルリシンル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(r) N-(N-フェニルプロピオニル) バリニル-ゲリシニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(s) N-(N-アセチル-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(t) N-(N-アセチル-バリニル-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(u) N-ブロピオニル-3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(v) N-(N-アセチル-3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(w) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-ヒスチジニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸；

(x) N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソ-5-フェニルペクタン酸；

(y) N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソ-6-フェニルヘキサン酸；

(z) N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘブタン酸；

(aa) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘブタン酸；

(bb) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソ-8-フェニルオクタン酸；

(cc) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-アラニニル) -3-アミノ-4-オキソ-9-フェニルノナン酸；および

(dd) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-アラニニル) -3-アミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸；

【請求項13】 R_1 がフェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルベンチルまたはフェニルヘキシル（ここにおいて、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチルまたはヘキシルは置換されていて、その置換基は水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ハロゲンまたはヒドロキシルである）であり； AA_1 が単結合であり； AA_2 が単結合であり； R_2 が C_{1-4} アルキルであり；そして AA_3 がアラニニル、リシンルまたは ϵ -CBZ-リシンルである請求項5記載の化合物。

【請求項14】 R_1 がフェニル C_{1-4} アルキル（ここにおいて、 C_{1-4} アルキルは置換されていて、その置換基は水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ハロゲンまたはヒドロキシルである）であり； AA_1 が単結合、またはチロシンル、ホモチロシンル、フェニルアラニニル、ホモフェニルアラニニルまたはトリプトファンルであり； R_2 が（a） C_{1-4} アルキル；

（b）置換されたフェニル C_{1-4} アルキル（ここにおいて、置換基は水素またはヒドロキシルである）；または（c）インドリルメチルであり；

R_3 が（a）フェニルメチル、

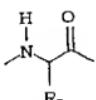
（b）フェニルエチル、

（c）フェニルプロピル、

（d）フェニルブチルまたは

（e）フェニルベンチルであり；そして AA_2 が

【化30】



（式中、 R_8 は C_{1-4} アルキルである）であるか、またはパリニル、ロイシンルまたはイソロイシンルであり；そして AA_1 がアラニニル、リシンルまたは ϵ -CBZ-リシンルである請求項9記載の化合物。

【請求項15】 R_1 がフェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルベンチルまたはフェニルヘキシル（ここにおいて、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチルまたはヘキシルは上記の定義の如く置換されている）である請求項14記載の化合物。

【請求項16】 活性成分として請求項1記載のインターロイキン-1 β 阻害剤を投与することを包含する、インターロイキン-1 β 媒介障害または疾患の治療を必要とする患者における、これらの障害または疾患治療用医薬組成物。

心内膜、心膜、目、耳、皮膚、胃腸管及び泌尿生殖器系における炎症の治療上有用な置換ペプチジル誘導体に関する。更に詳しくは、本発明はインターロイキン-1 β 変換酵素（ICE）の有用な阻害剤である置換ペプチジルラクトン類及びその開環形に関する。インターロイキン-1 β 変換酵素（ICE）は前駆体インターロイキン-1 β （IL-1 β ）を生物活性IL-1 β に変換することに関与する酵素として確認された。

【0002】 哺乳動物インターロイキン-1（IL-1 β ）は炎症応答の一部として細胞タイプにより分泌される免疫調節タンパク質である。IL-1 β は上皮細胞（Luger et al., J. Immunol. 127: 1493-1498 (1981); Le et al., J. Immunol. 138: 2520-2526 (1987); Lovett, Larsen, J. Clin. Invest. 82: 115-122 (1988)）、結合組織細胞（Olivier et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 141: 904-920 11 (1986); Le et al., J. Immunol. 138: 2 520-2526 (1987)）、神経源の細胞（Giulian et al., J. Esp. Med. 164: 594-604 (1986)）及び白血球（Pistoia et al., J. Immunol. 136: 1688-1692 (1986); Acres et al., Mol. Immunol. 24: 479-485 (1987); Acres et al., J. Immunol. 138: 2 132-2136 (1987); Lindenmann et al., J. Immunol. 140: 837-839 (1988)）が

20 30 ある。

【0003】 生物活性IL-1は2つの別々な形、即ち等電点pI約5.2のIL-1 α 及び等電点約7.0のIL-1 β として存在し、双方の形が分子量約17,500を有する（Bayne et al., J. Esp. Med. 163: 1 267-1280 (1986); Schmidt, J. Esp. Med. 160: 772 (1984)）。そのポリペプチドは進化的に保存されているらしく、アミノ酸レベルで約27~33%の相同性を示す（Clark et al., Nucleic Acids Res. 14: 7897-7914 (1986)）。

【0004】 哺乳動物IL-1 β は分子量約31,4kDaの細胞間連鎖前駆体ポリペプチドとして合成される（Lijubo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 3972-3976 (1986)）。前駆体IL-1 β はIL-1レセプターと結合できず、生物学的に不活性である（Mosley et al., J. Biol. Chem. 262: 2941-2944 (1987)）。生物活性は前駆体31,5kDa形を成熟17,5kDa形に変換する一部の形のタンパク質プロセッシングに依存しているようである。前駆体IL-1

証拠が増えてきている。

【0005】IL-1 β を産生できる哺乳動物細胞としては格別限定されず、ケラチン細胞、内皮細胞、メサンギウム細胞、胸膜上皮細胞、皮膚纖維芽細胞、軟骨細胞、星状細胞、グリオーマ細胞、单核食細胞、顆粒球、T及びBリンパ球、NK細胞がある。

【0006】J. J. Oppenheim et al., *Immunology Today*, Vol. 7 (2) : 45-56 (1986) で記載されるように、インターロイキン-1の活性は多い。軟骨基質の分解を促進する因子カタボリンもIL-1の胸腺共分製促進活性を示し、軟骨細胞を刺激してコラゲナーゼ、中性プロテアーゼ及びプラスミノーゲンアクチベーターを放出させることができ観察された。加えて、タンパク質分解誘導因子と称される血漿因子は筋肉細胞を刺激してプロスタグランジン類を産生させ、しかし後これはタンパク質分解、アミノ酸の放出及び究極的には筋肉消耗を生じさせ、熱誘導、急性相応答及び胸腺共分製促進活性のあるIL-1の断片を表すようである。

【0007】IL-1は炎症及び創傷治癒に関与する細胞で多数の効果を有する。IL-1の皮下注射は好中球の辺縫趨向及び多形核白血球(PMN)の最大管外浸潤をおこす。インビトロ研究ではIL-1がPMNに関する走化性誘引物質であることを示し、PMNを活性化してグルコースをより急速に代謝させ、ニトロブルーテトラゾリウムを誘導し、それらのリソソーム酵素を放出させる。内皮細胞はIL-1により増殖するよう刺激され、トロンボキサンを誘導して、より付着性になり、凝血活性を放出する。IL-1は表皮細胞によるコラーゲンタイプIV産生も高め、骨芽細胞増殖及びアルカリホスファターゼ産生を誘導し、破骨細胞を刺激して骨を再吸收させる。マクロファージでさえもIL-1に走化的に誘引されIL-1に応答してプロスタグランジン類を産生し、より持続的かつ活性な腫瘍状態を示すことが報告された。

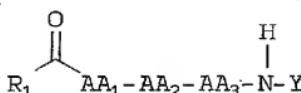
【0008】IL-1は形態測定で示されるようにマウスへの注入で高カルシウム血症及び骨再吸收表面における増大をおこすことができる強力な骨再吸收物質である (Sabatini, M. et al., *PNAS* 85: 5235-5239, 1988)。したがって、式IのICE阻害剤が治療剤として有用である病状としては格別限定されず、活性感染が体部位のどこかに存在している腫瘍炎及び卵管炎のような感染疾患；敗血症ショック、汎発性血管内凝固及び/又は成人呼吸窮迫症候群を含めた感染の合併症；抗原、抗体及び/又は補体沈着による急性又は慢性炎症；関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、心内膜炎、糸球体腎炎、肝炎、心筋炎、脾炎、心膜炎、再灌流傷害及び断層炎がある。式IのICE阻害剤に応答する免疫系疾患としては格別限定されず、急性及び遲延敏

発性硬化症を含めた自己免疫疾患がある。式IのICE阻害剤は骨及び軟骨再吸收並びに細胞外基質の過剰沈着をおこす疾患の治療にも有用である。このような疾患としては歯周病、間質性肺線維症、肝硬変、全身硬化症及びケロイド形成がある。式IのICE阻害剤は自己分泌増殖因子としてIL-1を産生するある腫瘍の治療及びある腫瘍に伴う悪液質の予防にも有用である。

【0009】式Iの新規ペプチジルアルデヒド、その環鎖互変異性体及び水和物はインターロイキン-1 β 変換酵素(ICE)の強力な阻害剤であることが発見される。式Iの化合物は肺臓、中枢神経系、腎臓、関節、心内膜、心臓、目、耳、皮膚、胃腸管及び泌尿生殖器系における炎症を含めた疾患の治療に有用である。

【0010】本発明は下記式Iの化合物：

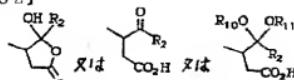
【化31】



20

又はその薬学上許容される塩に関する：上記式中Yは以下である：

【化32】



【0011】R₁は(a)置換C₁₋₈アルキル(置換基は以下から選択される：

30

(1)水素
(2)ヒドロキシ
(3)ハロ及び
(4)C₁₋₄アルキルカルボニル)
(b)アリールC₁₋₄アルキル[アリール基は以下からなる群より選択される：

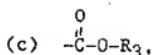
- (1)フェニル
- (2)ナフチル
- (3)ピリジル
- (4)フリル
- (5)チエニル
- (6)チアゾリル
- (7)イソチアゾリル
- (8)イミダゾリル
- (9)ベンゾイミダゾリル
- (10)ピラジニル
- (11)ピリミジル
- (12)キノリル
- (13)イソキノリル

40

(16) ピラゾリル
 (17) インドリル
 (18) プリニル
 (19) イソキサゾリル及び
 (20) オキサゾリル

並びに前記項目(1)～(20)で定義されるような一及び二置換アリール(置換基は各々独立してC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ又はC₁₋₆アルキルカルボニルである)である：

【0012】R₂は(a)H
 (b)重水素
 【化33】



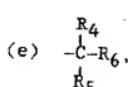
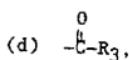
〔R₃は、

(1)置換C₁₋₆アルキル(置換基は以下から選択される：

(a)水素
 (b)ヒドロキシン
 (c)ハロ及び
 (d)C₁₋₆アルキルカルボニル)

(2)前記と同義のアリールC₁₋₆アルキル又は置換アリールC₁₋₆アルキル(アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ又はC₁₋₆アルキルカルボニルである)である】

【化34】



〔R₄及びR₅は各々独立して水素、フッ素及びヒドロキシから選択される；R₆は以下から群よりなる選択される：

(1)水素
 (2)フッ素
 (3)置換C₁₋₆アルキル(置換基は以下から選択される：
 (a)水素
 (b)ヒドロキシン
 (c)ハロ
 (d)C₁₋₆アルキルカルボニル)

る；アリールは前記と同義である；アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ又はC₁₋₆アルキルカルボニルである)

(5)C₁₋₆アルキルアミノカルボニルC₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルキルカルボニルアミノC₁₋₆アルキル

(6)アリールアミノカルボニルC₁₋₆アルキル又はアリールカルボニルアミノC₁₋₆アルキル(アリールは前記と同義である；アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ及びC₁₋₆アルキルカルボニルである)

(7)アリールC₁₋₆アルキルアミノカルボニルC₁₋₆アルキル又はアリールC₁₋₆アルキルカルボニルアミノC₁₋₆アルキル(アリールは前記と同義である；アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ及びC₁₋₆アルキルカルボニルである)】である：

【0013】R₁₀及びR₁₁は各々独立して
 (a)水素
 (b)C₁₋₆アルキル
 (c)アリールC₁₋₆アルキル〔アリール基は以下からなる群より選択される：

(1)フェニル
 (2)ナフチル
 (3)ビリジル
 (4)フリル
 (5)チエニル
 (6)チアゾリル
 (7)イソチアゾリル
 (8)イミダゾリル
 (9)ベンゾイミダゾリル
 (10)ピラジニル
 (11)ピリミジル
 (12)キノリル
 (13)イソキノリル
 (14)ベンゾフリル
 (15)ベンゾチエニル
 (16)ピラゾリル
 (17)インドリル
 (18)ブリニル
 (19)イソキサゾリル及び
 (20)オキサゾリル

並びに前記項目(1)～(20)で定義されるような一及び二置換アリール(置換基は各々独立してC₁₋₆アル

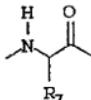
ルカルボニルである)】であるか又は R_{10} 及び R_{11} は互に結合されて炭素原子5~7の環を形成している(環は2つのヘテロ原子を有する)；

【0014】AA₃ は独立して以下からなる群より選択される：

(a) 単結合及び

(b) 下記式A Iのアミノ酸：

【化35】



(R⁷) は以下からなる群より選択される：

(a) 水素

(b) 置換C_{1~6} アルキル(置換基は以下から選択される)：

(1) 水素

(2) ヒドロキシ

(3) ハロ

(4) -S-C_{1~6} アルキル

(5) -SH

(6) C_{1~6} アルキルカルボニル

(7) カルボキシ

(8) -C(=O)-NH₂

(9) アミノカルボニルアミノ

(10) C_{1~6} アルキルアミノ(アルキル部分は水素又はヒドロキシで置換されている；アミノは水素又はC₂Zで置換されている)

(11) グアニジノ及び

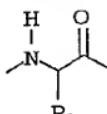
(c) アリールC_{1~6} アルキル(アリールは前記と同義である；アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC_{1~6} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C_{1~6} アルキルアミノ、C_{1~6} アルコキシ、C_{1~6} アルキルチオ又はC_{1~6} アルキルカルボニルである)；

【0015】AA₃ は独立して以下からなる群より選択される：

(a) 単結合及び

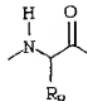
(b) 下記式A IIのアミノ酸：

【化36】



【0016】AA₃ は独立して以下からなる群より選択される：

【化37】



【0017】R₈ 及び R₉ は各々独立して以下からなる群より選択される：

(a) 水素

10 (b) 置換C_{1~6} アルキル(置換基は以下から選択される)：

(1) 水素

(2) ヒドロキシ

(3) ハロ

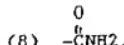
(4) -S-C_{1~6} アルキル

(5) -SH

(6) C_{1~6} アルキルカルボニル

(7) カルボキシ

【化38】



(8) -CNH₂。

(9) アミノカルボニルアミノ

20 (10) C_{1~6} アルキルアミノ(アルキル部分は水素又はヒドロキシで置換されている；アミノは水素又はC₂Zで置換されている)

(11) グアニジノ及び

(c) アリールC_{1~6} アルキル(アリールは前記と同義である；アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC_{1~6} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C_{1~6} アルキルアミノ、C_{1~6} アルコキシ、C_{1~6} アルキルチオ又はC_{1~6} アルキルカルボニルである)。

この属の1クラスは下記場合の化合物である：

【0018】R₁ は (a) 置換C_{1~6} アルキル(置換基は以下から選択される)：

(1) 水素

(2) ヒドロキシ

(3) クロロ又はフルオロ) 又は

30 (b) アリールC_{1~6} アルキル(アリール基は以下からなる群より選択される)：

(1) フェニル

(2) ナフチル

(3) ピリジル

(4) フリル

(5) チエニル

(6) チアゾリル

(7) イソチアゾリル

(8) ベンゾフリル

(9) ベンゾチエニル

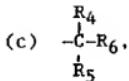
(12) オキサゾリル

並びに前記項目(1)～(12)で定義されるような一及び二置換アリール(置換基は各々独立してC₁₋₆アルキル、ハロ又はヒドロキシである)である;

【0019】R₂は(a)H

(b)重水素

【化39】



10

[R₄及びR₅は各々独立して水素、フッ素又はヒドロキシから選択される; R₆は以下からなる群より選択される:

- (1) 水素
- (2) フッ素
- (3) 置換C₁₋₆アルキル(置換基は以下から選択される:
 - (a) 水素
 - (b) ヒドロキシ
 - (c) ハロ
 - (d) C₁₋₆アルキルカルボニル)

(4) アリールC₁₋₆アルキル(アルキルは水素、オキソ、C₁₋₆アルキル、ハロ又はヒドロキシで置換される; アリールは前記と同義である; アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ又はC₁₋₆アルキルカルボニルである)

(5) C₁₋₆アルキルアミノカルボニルC₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルキルカルボニルアミノC₁₋₆アルキル

(6) アリールアミノカルボニルC₁₋₆アルキル又はアリールカルボニルアミノC₁₋₆アルキル(アリールは前記と同義である; アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ又はC₁₋₆アルキルカルボニルである)

(7) アリールC₁₋₆アルキルアミノカルボニルC₁₋₆アルキル又はアリールC₁₋₆アルキルカルボニルアミノC₁₋₆アルキル(アリールは前記と同義である; アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ又はC₁₋₆アルキルカルボニルである)】である; R₆及びR₁₁は各々独立して水素又はC₁₋₆アルキルである;

【0020】AA₁は独立して以下からなる群より選択される:

【化40】



(R₇はアリールC₁₋₆アルキルである; アリールは前記と同義である; アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ又はC₁₋₆アルキルカルボニルである);

【0021】AA₂は独立して以下からなる群より選択される:

- (a) 単結合及び
- (b) 下記式AIIのアミノ酸:

【化41】



【0022】AA₃は独立して以下からなる群より選択される:

- (a) 単結合及び
- (b) 下記式AIIIのアミノ酸

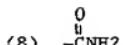
【化42】



【0023】R₈及びR₉は各々独立して以下からなる群より選択される:

- (a) 水素
- (b) 置換C₁₋₆アルキル(置換基は以下から選択される:
 - (1) 水素
 - (2) ヒドロキシ
 - (3) ハロ
 - (4) -S-C₁₋₆アルキル
 - (5) -SH
 - (6) C₁₋₆アルキルカルボニル
 - (7) カルボキシ
 - (8)

【化43】



(10) グアニジノ] 及び

(c) アリールC₁₄ アルキル (アリールは前記と同義である; アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC₁₄ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁₄ アルキルアミノ、C₁₄ アルコキシ、C₁₄ アルキルチオ又はC₁₄ アルキルカルボニルである)。

【0024】このクラスの中には、AA₁、AA₂ 及びAA₃ が各々独立してグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、リジン、ヒドロキシリジン、ヒスチジン、アルギニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニン、オルニチン、β-アラニン、ホモセリン、ホモチロシン、ホモフェニルアラニン及びシトルリンを含めたアミノ酸のL及びD形からなる群より選択される化合物がある。

【0025】一方、このクラスの中には下記場合の化合物のサブクラスがある: R₁ はC₁₄ アルキルである; R₂ は水素、重水素又は

【化44】



である; 及び

【0026】R₃ 及びR₅ は各々独立して

- (a) 水素
- (b) C₁₄ アルキル
- (c) メルカプトC₁₄ アルキル
- (d) ヒドロキシC₁₄ アルキル
- (e) カルボキシC₁₄ アルキル
- (f) アミノカルボニルC₁₄ アルキル
- (g) モノ-又はジ-C₁₄ アルキルアミノC₁₄ アルキル

(h) グアニジノC₁₄ アルキル

(i) アミノC₁₄ アルキル又はN置換アミノC₁₄ アルキル (置換基はカルボペニゾキシである)

(j) カルバミルC₁₄ アルキル又は

(k) アリールC₁₄ アルキル (アリール基はフェニル又はインドリルから選択される; アリール基はヒドロキシ、C₁₄ アルキルで置換されていてもよい) である。

【0027】このサブクラスの中には下記場合の化合物がある: R₁ はメチルである; R₂ は水素である; R₃ はC₁₄ アルキルである; 及び

【0028】R₅ は (a) 水素

(b) C₁₄ アルキル

(c) ベンジル

(d) p-ヒドロキシベンジル

(g) カルバミルエチル

(h) インドール-2-イルメチル

(i) 置換フェニルC₁₄ アルキル (置換基は水素、ヒドロキシ、カルボキシ又はC₁₄ アルキルである)

(j) 置換インドリルC₁₄ アルキル (置換基は水素、ヒドロキシ、カルボキシ又はC₁₄ アルキルである) 又は

(k) 置換イミダゾリルC₁₄ アルキル (置換基は水素、ヒドロキシ、カルボキシ又はC₁₄ アルキルである) である。

【0029】本発明の例示として下記化合物がある:

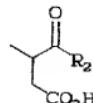
(a) N-(N-アセチル-チロシニル-パリニル-リシニル)-3-アミノ-4-オキソ酸:

(b) N-(N-アセチル-チロシニル-パリニル-ε-CB₂-リシニル)-3-アミノ-4-オキソ酸:

(c) N-(N-アセチル-チロシニル-パリニル-リシニル)-3-アミノ-4-オキソ酸: 又はその環鎖互変異性体もしくは水和物。

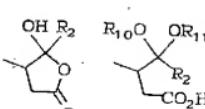
【0030】本明細書の目的から、下記式Yの平衡形:

【化45】



に明らかに相当する化合物に関する前記記載は下記平衡形を更に含む:

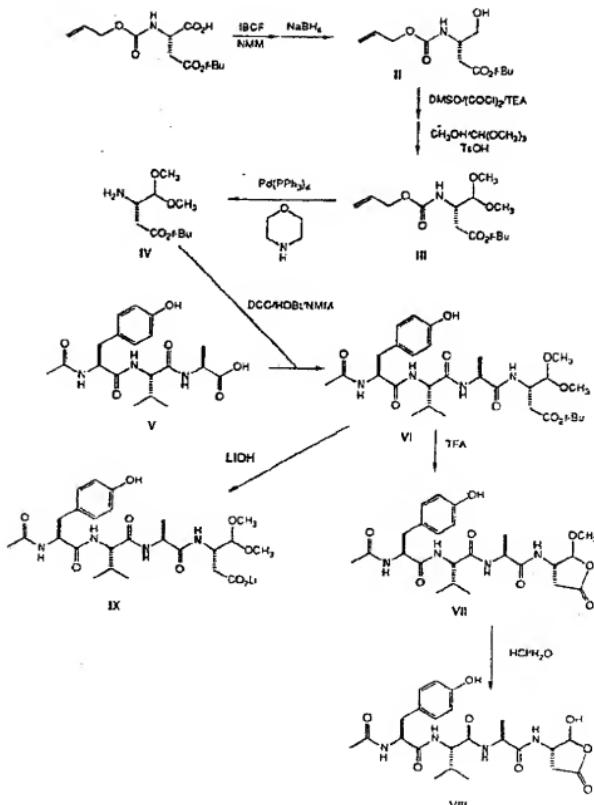
【化46】



【0031】本発明は活性成分として式(I)のインターロイキン-1 β阻害剤の投与からなる治療の必要な患者 (ヒト及び/又は畜農、食肉もしくは毛皮産業で飼育される又はペットとしての哺乳動物を含む) における (前記のような) インターロイキン-1 及びインターロイキン-1 β媒介又は関連障害又は疾患の治療方法と医薬組成物にも関する。

【0032】これらの面の例として、本発明は活性成分として式(I)のインターロイキン-1 β阻害剤の投与からなる治療の必要な患者における敗血症性ショック、同種移植片拒絶、炎症性腸疾患及びウマチ様関節炎から選択される疾患の治療方法と医薬組成物に関する。

【0033】本発明の化合物は以下で一般的に記載されかつ以下の実施例セクションで更に明確に記載された操作を用いて好都合に製造される。

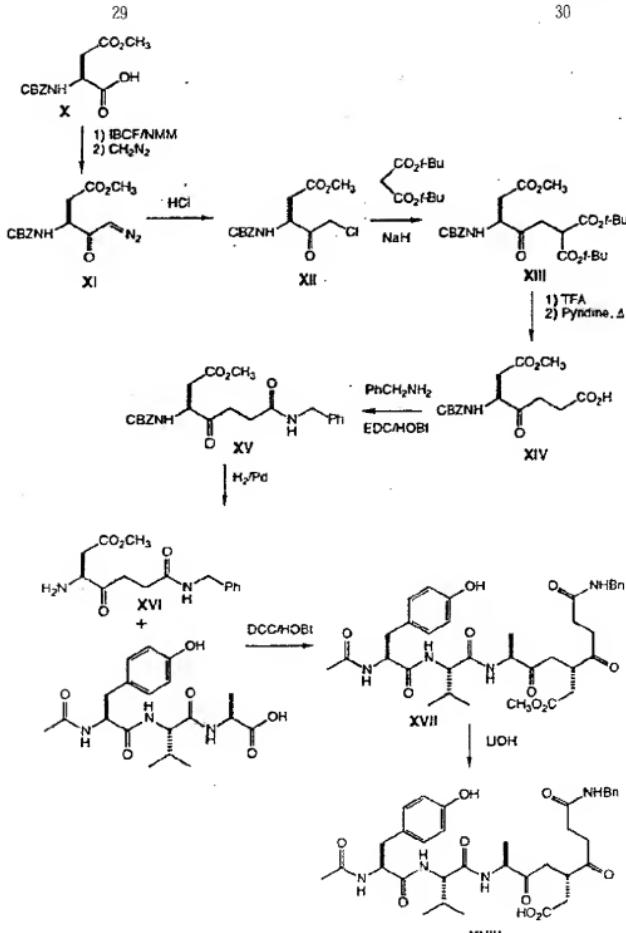


スキーム I の反応は下記のように進める。アリルオキシカルボニル (A 11 o c) — (S) —アスパラギン酸 β — t-ブチルエステルとイソブチルクロロホルム (I B C F) との混合無水物は N-メチルモルホリン (NMM) の存在下で形成される。この無水物は 4 : 1 テトラヒドロフラン (THF) : メタノールの溶媒中 0 ℃で水素化ホウ素ナトリウムを用いて対応アルコール II に還元される。次いでアルコール II はジメチルスルホキシド (DMSO)、塩化オキサリル及びトリエチルアミンを用いて対応アルデヒドに酸化される。これはメタノール、オルトキ酸トリメチル及び p-トルエンスルホン酸を用いてジメチルアセタールとして保護され、III を生じる。次いで A 11 o c 保護基はモルホリンの存在下で

40

トライストリフェニルホスフィンパラジウムで除去され、アミン IV を生じる。次いでこのアミンはヒドロキベンゾトリアゾール (HOBt) 及び NMM の存在下でシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を用いてトリペプチドの N-アセチル-(S) — チロシニル-(S) — パリニル-(S) — アラニンにカップリングされ、VI を生じる。次いで t-ブチルエステルはニート TFA (トリフルオロ酢酸) で除去され、環状 O-メチルアラール VI を生じる。最終加水分解は 1 : 1 水 : メタノール中希塩酸で行われ、VIII を生じる。加えて、VI は LiOH でケン化され、ジメチルアセタール IX を生じる。

【0034】スキーム I I
【化48】



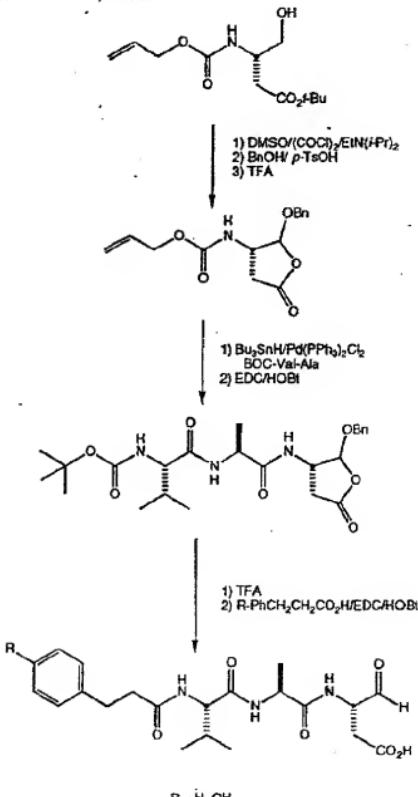
XVII のような構造はスキームIIで示されたように製造できる。N-CBZ-アスパラギン酸 β -メチルエステルはN-メチルモルホリン(NMM)の存在下1-ブチルクロロホルムートしかる後ジアゾメタンで処理でき、ジアゾメチルケトンXIを生じる。塩酸によるXIの処理でクロロメチルケトンXIIを得、これを用いてマロン酸ジ β -チルのナトリウム塩をアルキル化し、ケトジエステルXIIIを得る。 β -チル基はトリフルオロ酢酸で除去でき、得られたジカルボン酸は熱ビリジンで

40 在下でエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミドを用いてベンジルアミンにカップリングでき、アミドXVを生じる。CBZ基の除去は10%パラジウム炭素存在下水素で行われ、アミンXVIを生じる。次いでこのアミンはHOBTの存在下でジシクロヘキシカルボジイミドを用いてN-アセチルチロシンリバリニルアラニンにカップリングでき、XVIIを生じる。カルボン酸の最終脱保護は水酸化リチウムで行われ、望ましいICE阻害剤XVIIIを生じる。

トロ阻害活性を発揮することが示された。1 クラスとして、これらの化合物はインターロイキン-1 β 変換酵素が前駆体インターロイキン-1 β を開裂して活性インターロイキン-1 β を形成することを $1 \mu\text{M}$ 以下の K_i で* 阻害することが示された。

スキーム I I I

【化 4 9】

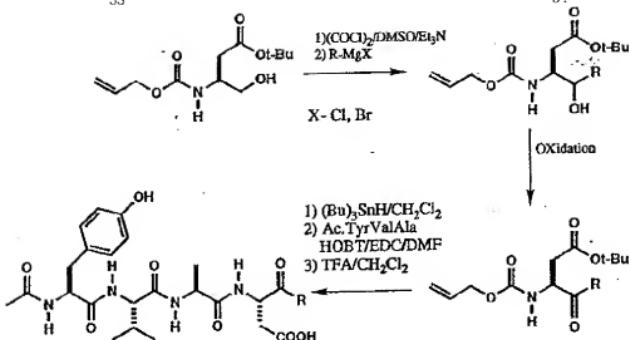


【0036】スキーム I I I の反応は下記のよう進められる。N-アリルオキシカルボニル-3-アミノ-4-ヒドロキシ酸tert- β -チルエチルはDMSO、塩化オキサリル及びヒューニッヒ(Hunig)塩基(ジイソプロピルエチルアミン)を用いて対応アルデヒドに酸化できる。そのアルデヒドは単離されないが、但し触媒量のp-トルエンスルホン酸の存在下ベンジルアルコール及び3-モレキュラーシープとの処理かかる後TFA(トリフルオロ酢酸)との処理でO-ベンジルアシラールに変換される。a I o c 保護基は水素化トリプチル

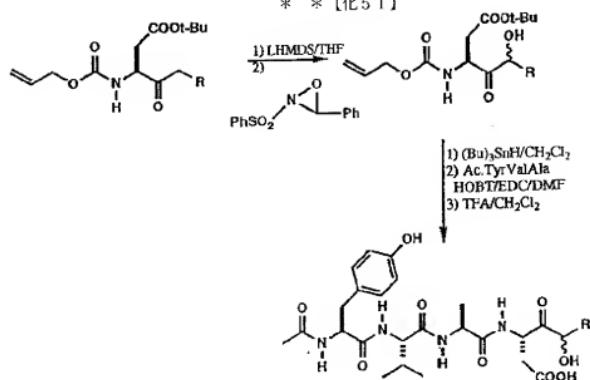
a I - A l a の存在下で除去される。次いでカップリングはEDC及びHOBtを用いて同フラスコ内で行われる。次いでtert- β キシカルボニル保護基はTFAで除去され、得られた塩はEDC、HOBt及び4-メチルモルホリンを用いて3-フェニルプロピオン酸又は3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸にカップリングされる。次いでベンジル保護基は触媒としてPd(OH)2/炭素を用いて水素添加分解により除去される。

【0037】スキームIV

【化 5 0】



スキームV



スキームIVで示されたケトン類は下記のように製造できる。3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルはDMSO、塩化オキサリルとトリエチルアミン又はヒューニッヒ塩基のいずれかを用いて酸化でき、対応アルデヒドを形成する。次いでグリニャール試薬がそのアルデヒドに加えられて二級アルコールを生じ、かかる後これはDMSO、塩化オキサリルとトリエチルアミン、重クロム酸ビリジニウム又はデスマーマン(less-Martin)過ヨウ素酸塩を用いて対応ケトンに酸化できる。次いでa 1 o c 保護基はパラジウム(O)及び水素化トリブチルスズで除去でき、得られたアミンはカルボン酸EDC及びHOBTにカップリングされる。TFAとの処理で望ましい阻害剤を得る。

【0038】スキームVで示されたヒドロキシケトン類は下記のように製造できる。リチウムヘキサメチルジシリジドによる3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸のエノール化かかる後

ラジウム(O)及び水素化トリブチルスズで除去でき、得られたアミンはEDC及びHOBTを用いてカルボン酸にカップリングされる。TFAによる処理で望ましい阻害剤を得る。

【0039】スキームVIで示された例は下記のように製造できる。フェニルプロピルプロミドはグリニャール試薬を形成するためマグネシウムでしかる後対応α-ケトエステルを得るためシュウ酸ジt-ブチルで処理される。DAST(ジエチルアミノイオウトリフルオリド)によるエスチルの処理しかしる後TFAによる脱保護及び塩化オキサリルによる処理で望ましい酸クロリドIによるこのオキサゾロンの処理しかしる後シュウ酸による脱カルボキシル化で望ましいジフルオロケトンを得る。アスパラギン酸β-t-ブチルエステルはビフェニルカルボニルクロリドでアシル化され、かかる後EDCで処理され、望ましいオキサゾロンを生じる。酸クロリドIによるこのオキサゾロンの処理しかしる後シュウ酸による脱カルボキシル化で望ましいジフルオロケトンを得る。水素化ホウ素ナトリウムによる還元しかしる後ナトリウムヒドロキシカルボニルカルボニルの除去がマスク

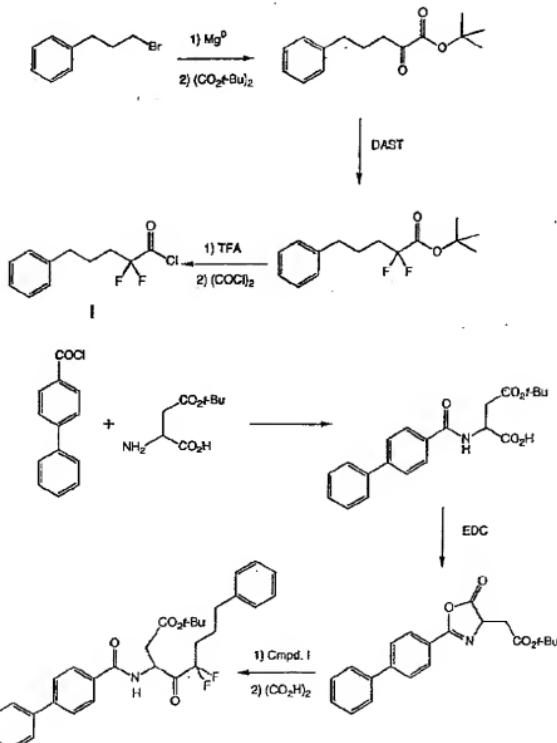
B₁ の存在下フェニルプロピオニルーバリニルーアランでアシル化され、得られたヒドロキシアミドはデスマーチン過ヨウ素酸塩でジフルオロケトンに酸化され、TFA で脱保護され、望ましい阻害剤を生じる。

【0040】式 (1) の本発明の化合物は下記実験例で表されるようにインターロイキン-1 β に関してインピトロ阻害活性を発揮することが示された。1 クラスとし*

* これらの化合物はインターロイキン-1 β 変換酵素が前駆体インターロイキン-1 β を開裂して活性インターロイキン-1 β を形成することを $1 \mu\text{M}$ 以下の K_i で阻害することが示された。

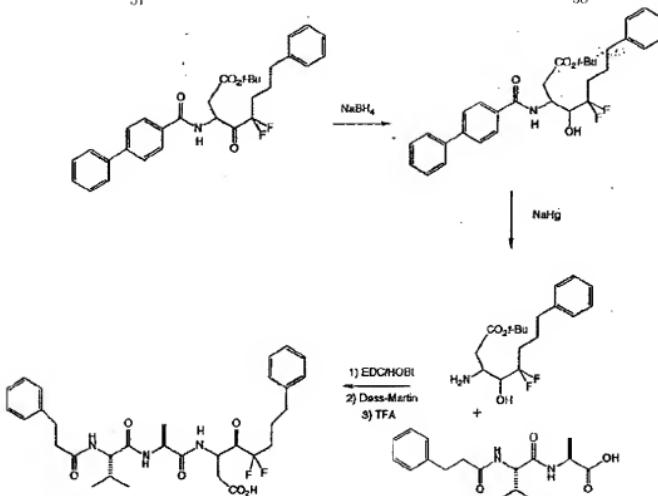
【0041】スキーム V I

【化52】



スキーム V I (続き)

40 【化53】



【0042】本発明は前記のようなIL-1/ICEに起因する障害又は疾患にかかった患者(ヒト及び/又は酪農、食肉もしくは毛皮産業で飼育された又はベットとしての哺乳動物を含む)の治療方法、更に詳しく述べた活性成分として式(I)のIL-1/ICE阻害剤の投与からなる治療方法にも関する。したがって、式(I)のICE阻害剤が治療剤として有用である病状としては格別限定されず、活性感染が体部位のどこかに存在している脛膜炎及び卵管炎のような感染疾患；敗血症性ショック、汎発生血管内凝固及び/又は成人呼吸窮迫症候群を含めた感染の合併症；抗原、抗体及び/又は補体沈着による急性又は慢性炎症；関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、心内膜炎、系球体腎炎、肝炎、心筋炎、脾炎、心臓炎、再灌流傷害及び腫瘍炎がある。式(I)のICE阻害剤に応答する免疫系疾患としては格別限定されず、急性及び遅延過敏症、移植片拒絶及び移植片対宿主症のようなT細胞及び/又はマクロファージ関与症；I型真性糖尿病及び多発性硬化症を含めた自己免疫疾患がある。式(I)のICE阻害剤は脅及び軟骨再吸収並びに間隙性肺纖維症、肝硬変、全身硬化症及びケロイド形成のような細胞外基質の過剰沈着をおこす疾患の治療にも有用である。式(I)のICE阻害剤は自己分泌増殖因子としてIL-1を産生するある腫瘍の治療及びある腫瘍に伴う悪液質の予防にも有用である。

【0043】前記疾患の治療に関して、式(I)の化合物は慣用的な無毒性の薬学上許容されるキャリア、アジュバント及びビヒクルを含有した投薬単位処方で経口、

筋肉内、脳脊髄内注射又は注入技術を含む。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イス、ネコ等のような温血動物の治療に加えて、本発明の化合物はヒトの治療にも有効である。

【0044】活性成分を含有した医薬組成物は、例えば鉄剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸滴液、飛散性粉末もしくは顆粒、エマルジョン、硬もしくは軟カプセル、シロップ又はエリキシルとして経口用に適した形をとることができる。経口用の組成物は医薬組成物の製造に関して当業界で公知のいかなる方法に従い製造してもよく、このような組成物は薬学上エレガントで嗜好的な製剤を得るため甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤からなる群より選択される1種以上の以上的物質を含有していてよい。鉄剤は鉄剤の製造に適した無毒性の薬学上許容される賦形剤と共に活性成分を含有している。これらの賦形剤は、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；コーンスターーチ又はアルギン酸のような造粒及び崩壊剤；デンプン、ゼラチン又はアラビアゴムのような結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクのような滑剤である。鉄剤はコートされていなくても又はそれらは胃腸管内で崩壊及び吸収を遅らせて長期にわたり持続的作用を発揮するように公知技術でコートしてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルのような遷延化物質が用いられる。それらは制御放出用の浸透性治療鉄剤を形成するため米国特許第4,256,

い。

【0045】経口用処方剤は活性成分が炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンのような不活性固体希釈剤と混和された硬ゼラチンカプセルとしてあるいは活性成分が水又はビーナツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油のような油性媒体と混和された軟ゼラチンカプセルとして供与してもよい。

【0046】水性懸濁液は水性懸濁液の製造に適した賦形剤と共に活性物質を含有している。このような賦形剤は懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルロリドン、トラガカントゴム又はアラビアゴム；分散又は保湿剤、例えばレシチンのような天然リン脂質又はアルキレノキオキドと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エスチルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレート又はエチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導される部分エスチルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタノノオレートである。水性懸濁液はp-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-ブロピルのよう1種以上の保存剤、1種以上の着色剤、1種以上の香料及びスクロース又はサッカリンのような1種以上の甘味剤を含有してもよい。

【0047】油性懸濁液は活性成分を落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくは綿実油のような植物油又は流動パラフィンのような油基に懸濁することで処方される。油性懸濁液は蜜ロウ、固形パラフィン又はセチルアルコールのような増粘剤を含有してもよい。前記のような甘味剤及び香料も嗜好的な経口製剤を得るために加えてよい。これらの組成物はアスコルビン酸のような酸化防止剤の添加で保存してもよい。

【0048】水の添加による水性懸濁液の製造に適した飛散性粉末及び顆粒は分散又は保湿剤、懸濁剤及び1種以上の保存剤と混合された活性成分を与える。適切な分散又は保湿剤及び懸濁剤は既に前記されたもので例示される。甘味剤、香料及び着色剤のような他の賦形剤も存在してもよい。

【0049】本発明の医薬組成物は水中油型エマルジョンの形であってもよい。油相はオリーブ油もしくは落花生油のような植物油、流動パラフィンのような油基又はこれらの混合物である。適切な乳化剤はアラビアゴム又はトラガカントゴムのような天然ゴム、大豆又はレシチンのような天然リン脂質、有機酸及び無水ヘキシトールから誘導されるエスチル又は部分エスチル、例えばソル

ルビタンモノオレートである。エマルジョンは甘味剤及び香料も含有してよい。

【0050】シロップ及びエリキシルはグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースのような甘味剤で処方される。このような処方剤は粘滑剤、保存剤、香料及び着色剤も含有してよい。医薬組成物は無菌注射用水又は油性懸濁液の形であってもよい。この懸濁液は前記の適切な分散又は保湿剤及び懸濁剤を用いて公知技術に従い処方される。無菌注射用製剤は例えば1、3-ブタジオール中の溶液のような無毒性の非経口許容される希釈剤又は溶媒中の無菌注射用溶液又は懸濁液でもよい。使用してよい許容されるビクル及び溶媒は水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌固定油も溶媒又は懸濁媒体として常用される。この目的のためには合成モノ又はジグリセリドを含めて低刺激性であればいかなる固定油も用いてよい。加えて、オレイン酸のような脂肪酸も注射剤の製造に用いられる。

【0051】式(1)の化合物は薬物の経直腸投与用坐剤の形で投与してもよい。これらの組成物は常温で固体だが直腸温度で液体であるため直腸内で溶融して薬物を放出する適切な無刺激性賦形剤と薬物を混和することにより製造できる。このような物質はカカオ脂及びポリエチレングリコールである。

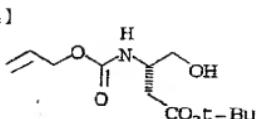
【0052】局所用には式(1)の化合物を含有したクリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁液等が用いられる(この適用の目的から、局所適用には洗口液及びうがい液を含む)。約0.05~約140mg/kg体重/日程度の投薬レベルが前記症状の治療上有用である(約2.5mg~約7g/患者/日)。例えば、炎症は化合物約0.01~5.0mg/kg体重/日(約0.5mg~約3.5g/患者/日)の投与で有効に治療される。

【0053】単一剤を得るためキャリア物質と混合される活性成分の量は治療されるホスト及び具体的な投与方式に応じて変動する。例えば、ヒト経口投与用の処方剤は全組成物の約5~約9.5%の適切かつ好都合量のキャリア物質と配合された0.5mg~5gの活性剤を含有する。単位剤形は通常約1~約500mgの活性成分を含有する。しかしながら、いずれか特定の患者に関する具体的用量レベルは用いられる具体的化合物の活性、年令、体重、一般的健康度、性別、食事、投与時間、投与経路、排出速度、薬物併用及び治療をうける具体的疾患の程度を含めた様々なファクターに依存していると理解される。下記実施例は式(1)の化合物の製造について説明しており、それ自体は請求の範囲内における前記のような発明をそれに制限するためではない。

【0054】実施例1

N-(N-アセチルチロシニル- α -アラニニ

【化54】



41

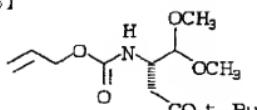
N-アリルオキシカルボニル-3-アミノ-4-ヒドロキシブタン酸 *tert*-ブチルエステル

0℃のテトラヒドロフラン (THF) 50mL中のN-アリルオキシカルボニル- (S)-アスパラギン酸 *tert*-ブチルエステル (2.00g, 7.32mmol) の溶液に、N-メチルモルホリン (NMM, 8.85mL, 0.05mmol) を加え、ついでクロロギ酸イソブチル (IBCF, 9.97mL, 7.68mmol) を加えた。15分後、この混合物を-45℃のTHF 50mLとメタノール 12.5mL中のホウ素化ナトリウム (水素化ホウ素ナトリウム) (550mg, 14.55mmol) の懸濁液に加えた。-45℃で30分後、混合物を0℃に加温し、30分保持した。反応を酢酸で止め、酢酸エチル/ヘキサン1:1で希釈し、希重炭酸ナトリウムで3回洗った。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して表題の化合物を無色油として得た：

¹H NMR (200MHz, CD₃OD) δ 5.9 (m, 1H), 5.28 (br d, 1H, J=17Hz), 5.15 (br d, 1H, J=9Hz), 4.52 (br d, 2H, J=6Hz), 3.98 (m, 1H), 3.48 (ABX, 2H, J=5, 6, 11Hz), 2.53 (dd, 1H, J=5, 16Hz), 2.32 (dd, 1H, J=9, 16Hz), 1.43 (s, 9H).

【0055】工程B

【化55】



N-アリルオキシカルボニル-3-アミノ-4-オキソブタン酸 *tert*-ブチルエステルジメチルアセタール

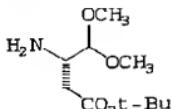
-45℃のジクロロメタン 10mL中のジメチルスルホキシド (7.57mL, 10.67mmol) の溶液に、塩化オキサリル (5.08mL, 5.82mmol) を加えた。5分後、ジクロロメタン 10mL中のN-アリルオキシカルボニル-3-アミノ-4-ヒドロキシブタン酸 *tert*-ブチルエステル (1.25g, 4.85mmol) の溶液を

10

20

【0056】工程C

【化56】

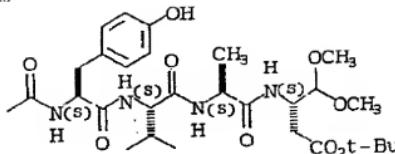


3-アミノ-4-オキソブタン酸 *tert*-ブチルエステルジメチルアセタール

THF 10mL中のN-アリルオキシカルボニル-3-アミノ-4-オキソブタン酸 *tert*-ブチルエステルジメチルアセタール (312mg, 1.03mmol) の溶液に、モルホリン (8.97mL, 10.3mmol) 、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (10.0mg) を加えた。3時間後、混合物を1:1酢酸エチル/ヘキサンで希釈し、希重炭酸ナトリウムで5回洗った。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。生成油をシリカゲル (22×300mmカラム、ジクロロメタン中1%アンモニアおよび10%メタノールに対するジクロロメタンの線形勾配) のMPLCで精製して表題の化合物を淡黄色油として得た：

¹H NMR (200MHz, CD₃OD) δ 4.15 (d, 1H, J=5.67Hz), 3.41 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.47 (dd, 1H, J=4.88, 16.06Hz), 2.22 (dd, 1H, J=7.86, 16.16Hz), 1.45 (s, 9H).

【0057】工程D



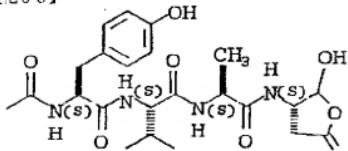
N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸 β -tert-ブチルエステルジメチルアセタール

0℃のDMF 3ml中の3-アミノ-4-オキソブタン酸 β -tert-ブチルエステルジメチルアセタール(1.04mg, 0.473mmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(2.60ml, 2.37mmol)を加え、ついでN-アセチルチロシニル-バリニル-アラニン(2.29mg, 0.473mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(9.6mg, 0.710mmol)、ジクロロヘキシカルボジイミド(9.8mg, 0.473mmol)を加えた。周囲温度で24時間後、混合物を濾過し、SEPHADEX LH-20クロマトグラフィー(1M×50mmカラム、メタノール溶離剤)で精製した。生成物をシリカゲル(22×300mmカラム、ジクロロメタン中1%アソニニアおよび10%メタノールに対するジクロロメタンの線形勾配溶出)でMPLCでさらに精製して表題の化合物を無色固体として得た：

¹H NMR (200MHz, CD₃OD) δ 7.04 (br d, 2H, J=5.54Hz), 6.67 (br d, 2H, J=8.57Hz), 4.58 (dd, 1H, J=5.61, 9.03), 4.4-4.2 (m, 3H), 4.16 (d, 1H, J=7.12Hz), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H, J=5.54, 13.97Hz), 2.76 (dd, 1H, J=8.89, 13.90Hz), 2.53 (dd, 1H, J=5.50, 1.45Hz), 2.34 (dd, 1H, J=7.83, 15.49Hz), 2.05 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (d, 3H, J=7.16Hz), 0.94 (d, 3H, J=6.73Hz), 0.92 (d, 3H, J=6.77Hz).

【0058】工程E

【化58】



ル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸

トリフルオロ酢酸2ml中のN-(N-アセチルチロシニル-バリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸 β -tert-ブチルエステルジメチルアセタール(17.4mg)の溶液を1.5分ねかし(熟成)、減圧で濃縮した。生成物をメタノール1.0mlに溶かし、塩化チオニル6.0μlを含む水1.0mlを加えた。2時間後、溶液のpHを酢酸ナトリウムで約5に調節して表題の化合物の溶液を得た：

¹H NMR (200MHz, CD₃OD) δ 7.08 (br d, 2H, J=8.44Hz), 6.76 (br d, 2H, J=8.49Hz), 4.7-4.1 (m, 4H), 4.04 (d, 1H, J=7.67Hz), 3.05-2.40 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, J=7.23Hz), 0.89 (d, 6H, J=6.84Hz).

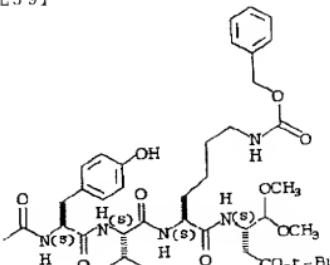
【0059】類似の方式で、次の化合物を合成した。
N-(N-アセチルフェニルアラニニル-バリニル-アラニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、N-(3-フェニルプロピオニルバリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)バリニル-アラニニル]-3-アミノ-4-オキソブタン酸。

【0060】実施例2

N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-ε-CBZ-リシン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸

工程A

【化59】



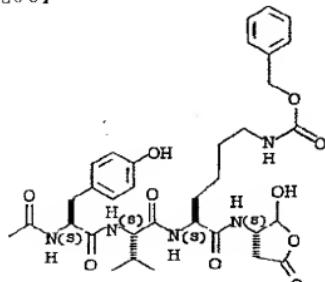
-tert-ブチルエステルジメチルアセタール

0°CのDMF 5ml中の3-アミノ-4-オキソブタン酸 β -tert-ブチルエステルジメチルアセタール(2.38mg, 1.09mmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(5.99ml, 5.45mmol)を加え、ついでN-アセチルチロシニル-パリニル- ε -CBZ-リシン(7.35mg, 1.09mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(2.21mg, 1.64mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(2.25mg, 1.09mmol)を加えた。周囲温度で16時間後、混合物を濾過し、SEPHADEX LH-20クロマトグラフィー(1M×50mmカラム、メタノール溶離剤)で精製した。生成物をシリカゲル(2.2×300mmカラム、ジクロロメタン中1%アソニニアおよび10%メタノールに対するジクロロメタンの順序勾配)でMPLCでさらに精製して表題の化合物を無色固体として得た：

¹H NMR(200MHz, CD₃OD) δ 7.31 (br s, 5H), 7.04 (br d, 2H, J=8.35Hz), 6.67 (br d, 2H, J=8.45Hz), 5.04 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.44-4.25 (m, 3H), 4.17 (d, 1H, J=7.27Hz), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.12-2.9 (m, 3H), 2.75 (dd, 1H, J=9.28, 14.12Hz), 2.53 (dd, 1H, J=5.47, 15.58Hz), 2.33 (dd, 1H, J=7.96, 15.53Hz), 2.04 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.8-1.2 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 0.94 (d, 6H, J=6.74Hz)。

【0061】工程B

【化60】



N-(N-アセチルチロシニル-パリニル- ε -CBZ-リシン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸
N-(N-アセチルチロシニル-パリニル- ε -CBZ-リシン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸 β -t

かしそして減圧で濃縮した。残留物をメタノール1.0mlに溶かし、塩化チオニル2.0μlを含む水1.0mlを加えた。1時間後、溶液のpHを酢酸ナトリウムで約5に調節して表題の化合物の溶液を得た：

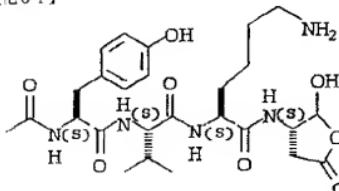
¹H NMR(200MHz, CD₃OD) δ 7.33 (br s, 5H), 7.05 (br d, 2H, J=8.35Hz), 6.74 (br d, 2H, J=8.35Hz), 4.6-3.9 (m, 5H), 3.1-2.3 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.8-1.2 (m, 6H), 0.89 (d, 6H, J=6.60Hz)。

【0062】類似の方式で、次の化合物を合成した。

N-(N-アセチルフェニルアラニニル-パリニル- ε -CBZ-リシン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、N-(3-フェニルプロピオニル-パリニル- ε -CBZ-リシン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル-パリニル- ε -CBZ-リシン]-3-アミノ-4-オキソブタン酸。

【0063】実施例3

【化61】



30 N-(N-アセチルチロシニル-パリニル-リシン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸

N-(N-アセチルチロシニル-パリニル- ε -CBZ-リシン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸 β -tert-ブチルエステルジメチルアセタール(1.6.8mg)の溶液をメタノール2mlに溶かし、Pearlman触媒(炭素担持Pd(OH)₂, 1.0mg)を加えた。水素下30分後、混合物を濾過して濃縮した。残留物をトリフルオロ酢酸2mlで処理し、1.5分かしそして減圧で濃縮した。生成物をメタノール1.0mlに溶かし、塩化チオニル2.0μlを含む水1.0mlを加えた。1時間後、溶液のpHを酢酸ナトリウムで約5に調節して表題の化合物の溶液を得た：

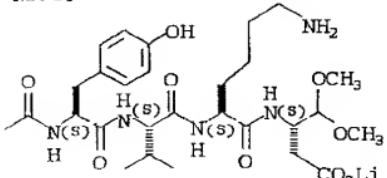
¹H NMR(200MHz, CD₃OD) δ 7.10 (br d, 2H, J=8.01Hz), 6.77 (br d, 2H, J=8.25Hz), 4.7-4.0 (m, 5H), 3.1-2.4 (m, 6H), 2.04 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.9-1.3 (m, 6H), 0.90 (d, 6H, J=6.59Hz)

47

N-(N-アセチルフェニルアラニニル-バニル-リシリル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、N-(3-フェニルプロピオニル-バニル-リシリル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、N-(3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル-バニル-リシリル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸。

【0065】実施例4

【化62】



N-(N-アセチルチロシニル-バニル-リシリル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸ジメチルアセタールリチウム塩

N-(N-アセチルチロシニル-バニル-ε-CBZ-リシリル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸β-tert-ブチルエステルジメチルアセタール(1.5, 6 mg)の溶液をメタノール2mlに溶かし、Pearlman触媒 [炭素捕持Pd(OH)2] 1.0 mgを加えた。水素下30分後、混合物を濾過し、固体をメタノール1ml、水1mlに溶かした。水酸化リチウム水和物(2.2 mg)を加えた。周囲温度で16時間後、混合物を減圧で、水酸化リチウムの存在で濃縮して表題の化合物を得た：

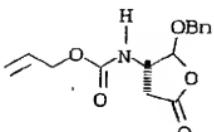
¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 6.88 (br d, 2H, J=8.4 Hz), 6.54 (br d, 2H, J=8.4 Hz), 4.6-4.1 (m, 5H), 3.38 (s, 6H), 3.0-2.2 (m, 6H), 2.08 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.9-1.2 (m, 6H), 0.94 (d, 6H, J=6.7 Hz), 0.91 (d, 3H, J=6.7 Hz)。

【0066】実施例5

N-(3-フェニルプロピオニル-バニル-アラニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸

工程A

【化63】



10

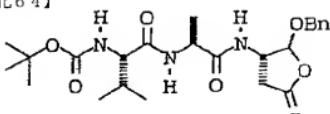
-45℃の新しく蒸留したジクロロメタン30ml中のジメチルスルホキシド(1.86ml, 2.6, 16 mmol)の溶液に塩化オキサリル(1.24ml, 14.27 mmol)を加えた。5分後、ジクロロメタン20ml中のN-アリルオキシカルボニル-3-アミノ-4-ヒドロキシブタン酸tert-ブチルエステル(3.07 g, 11.89 mmol)の溶液を加えた。15分後、ジイソプロピルエチルアミン(6.21 ml, 35.67 mmol)を加え、混合物を0℃で30分かきまぜた。混合物を酢酸エチルで希釈し、水1N硫酸水素ナトリウム及び水で3回洗つた。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過しして濃縮した。残る無色油をジクロロメタン7mlとベンジルアルコール6, 5mlに溶かした。この溶液に3モレキュラーシーピー約1gを加え、ついでp-トルエンスルホン酸の触媒量を加えた。16時間後、トリフルオロ酢酸(約8ml)を加え、混合物を30分かきまぜして濃縮した。混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。有機相を希重炭酸ナトリウムで3回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過しして濃縮した。残留物をシリカゲル(35×350mmカラム、ベンジルアルコールが除かれるまで溶離剤としてヘキサン中20%エーテルを使い、ついで生成物を溶出するために1:1ジクロロメタン/ヘキサン中10%酢酸エチルを使い)MPLCで精製し、2種のジアステロマーの混合物として表題の化合物を得た。放置すると結晶化した：

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.3 (m, 5H, Ar-H), 5.89 (m, 1H, CH=CH₂), 5.61 (d, 0.5H, CHOBn), 5.47 (d, 0.5H, CHOBn), 5.28 (br d, 1H, CH=CH₂), 5.18 (br d, 1H, CH=CH₂), 4.82 (2d's, 1H, C₁₂H₅Ph), 4.67 (2d's, 1H, C₁₂H₅P), 4.52 (m, 3H, CH₂OCO, CHN), 3.02 (dd, 0.5H, CH₂CO₂), 2.74 (dd, 0.5H, CH₂CO₂), 2.61 (dd, 0.5H, CH₂CO₂), 2.45 (dd, 0.5H, CH₂CO₂)。

【0067】工程B

【化64】

40



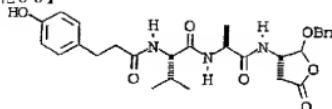
N-(tert-ブキカルボニル-バニル-アラニル)-4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフランジクロロメタン10ml中のN-アリルオキシカルボニル

t-ブロキシカルボニルパリニル-アラニン (8.7 mg, 2.8 mmol) の溶液に、(PPh₃)₂PdCl₂ 約20mgを加え、ついでトリ-*n*-ブチルスズヒドリ (415 μl, 1.54 mmol) を2分で滴下した。反応混合物の色が暗褐色に変るまで、トリ-*n*-ブチルスズヒドリをさらに100 μl滴下した。ジメチルホルムアミド (5ml) を加え、ついでヒドロキシベンゾトリアゾール (567 mg, 4.2 mmol) を加えた。混合物を0°Cに冷し、エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド (29.5 mg, 1.54 mmol) を加えた。周囲温度で16時間後、混合物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸で3回、希重炭酸ナトリウムで3回洗った。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、過濾して濃縮した。残留物をシリカゲル (2.2 × 300 mmカラム、溶離剤としてヘキサン中50%酢酸エチル) でMPLCで精製し、2種のジアステレオマーの混合物として表題の化合物590.4 mg (91%)を得た：

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.4-7.05 (m, 5H, Ar-H), 5.63 (d, 0.5H, C₁₁OBn), 5.45 (d, 0.5H, C₁₁OBn), 4.9-4.6 (m, 3H, C₁₁H, Ph, C₁₁N), 4.4-4.2 (m, 2H, C₁₁N), 3.83 (m, 1H, C₁₁N), 3.03 (dd, 0.5H, C₁₁HCO₂), 2.77 (dd, 0.5H, CH₂CO₂), 2.61 (dd, 0.5H, CH₂CO₂), 2.47 (dd, 0.5H, CH₂CO₂), 2.01 (m, 1H, C₁₁(CH₂)₂), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.33 (d, 1.5H, CHCH₂), 1.27 (d, 1.5H, CHCH₂), 0.9 (m, 6H, CH(C₁₁H)₂)。

【0068】工程C

【化6.5】



N-(3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニルパリニル-アラニニル)-4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン

N-(*tert*-ブトキシカルボニルパリニル-アラニニル)-4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン (590.4 mg) をトリフルオロ酢酸 1.5 ml に溶かし、1.5分ねかしして濃縮した。残留物をメタノールに溶かし、トルエンで希釈して濃縮して無色固体を得た。この固体 201.9 mg に 3-フェニルプロピオニ酸 (12.3 mg, 0.8216 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (111 mg, 0.8216 mmol)、ジメチルホルムアミド (3 ml)、4-メチルモルホリン (4.5 μl, 0.4108 mmol) を加えた。エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド (8.3 mg, 0.4313 mmol) を加え、混合物を周囲温度で16時間かきませた。混合物を酢酸エチルで希釈し、2N塩酸で3回、希重炭酸ナトリウムで2回洗った。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、過濾して濃縮して2種のジアステレオマーの混合物として表題の化合物を得た：

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.4-7.2 (m, 5H, Ar-H), 7.01 (2d', s, 2H, Ar-H), 6.66 (d, 2H, Ar-H), 4.9-4.6 (m, 2.5H, C₁₁H, Ph, C₁₁N), 4.4-4.2 (m, 1.5H, C₁₁N), 4.08 (d, 0.5H, J=7.43 Hz, C₁₁N), 4.02 (d, 0.5H, J=7.15 Hz, C₁₁H), 3.03 (dd, 0.5H, J=8.25, 18.31 Hz, C₁₁HCO₂), 2.9-2.7 (m, 2.5H, CH₂CO₂, CH₂CON), 2.60 (dd, 0.5H, J=10.19, 17.29 Hz, CH₂CO₂), 2.55-2.45 (m, 2.5H, CH₂CO₂, CH₂CH₂p-HOPh), 1.97 (m, 1H, C₁₁(CH₂)₂), 1.32 (d, 1.5H, J=7.14 Hz, CHCH₂), 1.26 (d, 1.5H, J=7.14 Hz, CHCH₂), 0.9-0.8 (m, 6H, CH(C₁₁H)₂)。

【0069】工程D

【化6.6】

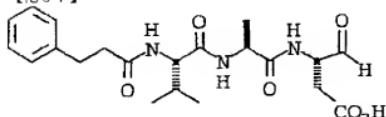
N-(3-フェニルプロピオニルパリニル-アラニニル)-4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン

N-(*tert*-ブトキシカルボニルパリニル-アラニニル)-4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン (590.4 mg) をトリクロロ酢酸 1.5 ml に溶かし、1.5分ねかし、そして濃縮した。残留物をメタノールに溶かし、トルエンで希釈して濃縮して無色固体を得た。この固体 201.9 mg に 3-フェニルプロピオニ酸 (12.3 mg, 0.8216 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (111 mg, 0.8216 mmol)、ジメチルホルムアミド (3 ml)、4-メチルモルホリン (4.5 μl, 0.4108 mmol) を加えた。エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド (8.3 mg, 0.4313 mmol) を加え、混合物を周囲温度で16時間かきませた。混合物を酢酸エチルで希釈し、2N塩酸で3回、希重炭酸ナトリウムで2回洗った。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、過濾して濃縮して2種のジアステレオマーの混合物として表題の化合物を得た：

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.4-7.1 (m, 10H, Ar-H), 5.63 (d, 0.5H, J=5.03Hz, CHOBn), 5.45 (d, 0.5H, J=1.20Hz, CHOBn), 4.95-4.6 (m, 2.5H, CH₂Ph, CHN), 4.4-4.2 (m, 1.5H, CHN), 4.08 (d, 0.5H, J=7.38Hz, CHN), 4.03 (d, 0.5H, J=7.15Hz, CHN), 3.03 (dd, 0.5H, J=8.11, 1.8.3Hz, CH₂CO₂), 2.89 (dd, 2H, J=5.49, 8.79Hz, CH₂CON), 2.76 (dd, 0.5H, J=8.76, 1.7.38Hz, CH₂CO₂), 2.7-2.4 (m, 3H, CH₂CH₂CO₂, CH₂CH₂Ph), 1.98 (m, 1H, CH(CH₂)₂), 1.31 (d, 1.5H, CHCH₂), 1.25 (d, 1.5H, CHCH₂), 0.87 (m, 6H, CH(CH₂)₂).

【0070】工程E

【化67】



N-(3-フェニルプロピオニルバリニルアラニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸

ジメチルホルムアミド (2ml) とメタノール 3ml 中の N-(3-フェニルプロピオニルバリニルアラニル)-4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン 1.88mg の溶液に、炭素担持 Pd (OH)₂ 約 1.00mg を加えた。混合物を水素下 3 時間激しくかくはん後、混合物を 0.22 μm ナイロン膜濾過器を通り濾過して濃縮した。残留物をシリカゲル (22 × 300mm カラム、ジクロロメタン中 8% ギ酸および 3% メタノールへジクロロメタンの勾配で溶出) で MPLC で精製して無色固体として表題の化合物 1.12mg を得た：

¹H NMR (400MHz, CD₃OD (この溶剤中のジアステレオマー-ヘミアセタールの 1:1 混合物)) δ 7.3-7.1 (m, 5H, Ar-H), 4.58 (d, 0.5H, J=4.06Hz, CH(OH) (OCD₃)), 4.56 (d, 0.5H, J=3.96Hz, CH(OH) (OCD₃)), 4.34 (m, 1H, CHN), 4.24 (m, 1H, CHN), 4.02 (d, 1H, J=7.38Hz, CHN), 2.91 (t, 2H, J=7.61Hz, CH₂CON), 2.7-2.4 (m, 4H, CH₂Ph, CH₂CO₂), 2.00 (m, 1H, CH(CH₂)₂), 1.32 (d, 3H, J=5.81Hz, CH₂CON), 0.85 (d, 3H, J=6.83Hz, CH(CH₂)₂).

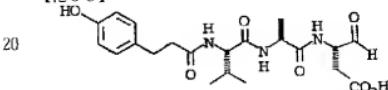
10

【0071】上記と同一操作で、次の化合物を製造できる。

- (a) N-(N-アセチルチロシンルーバリニル-N, N-ジメチルリシンル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、(b) N-(N-フェニルプロピオニル)バリニルーグリジンル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、(c) N-(N-アセチルアラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、(d) N-(N-アセチルバリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、(e) N-プロピオニル-3-アミノ-4-オキソブタン酸、(f) N-アセチル-3-アミノ-4-オキソブタン酸、(g) N-(N-アセチルチロシンルーバリニル-ヒスチジンル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸。

【0072】実施例6

【化68】



N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニルバリニルアラニニル]-3-アミノ-4-オキソブタン酸

メタノール 5ml 中の N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニルバリニルアラニニル]-4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン 1.95mg の溶液に炭素担持 Pd (OH)₂ 約 1.00mg を加えた。混合物を水素下 3 時間激しくかくはん後、混合物を 0.22 μm ナイロン膜濾過器を通り濾過して濃縮した。残留物をシリカゲル (22 × 300mm カラム、ジクロロメタン中 8% ギ酸および 3% メタノールへジクロロメタンの勾配で溶出) で MPLC で精製して無色固体として表題の化合物 1.15mg を得た：

¹H NMR (400MHz, CD₃OD (この溶剤中のジアステレオマー-ヘミアセタールの 1:1 混合物)) δ 7.01 (d, 2H, J=8.39Hz, Ar-H), 6.67 (d, 2H, J=8.53Hz, Ar-H), 4.58 (d, 0.5H, J=3.92Hz, CH₂(OH) (OCD₃)), 4.56 (d, 0.5H, J=4.06Hz, CH₂(OH) (OCD₃)), 4.34 (m, 1H, CHN), 4.24 (m, 1H, CHN), 4.09 (d, 1H, J=7.10Hz, CHN), 2.81 (t, 2H, J=7.56Hz, CH₂CON), 2.7-2.4 (m, 4H, CH₂Ar, CH₂CO₂), 2.00 (m, 1H, CH(CH₂)₂), 1.32 (d, 3H, J=5.81Hz, CH₂CON), 0.85 (d, 3H, J=6.83Hz, CH(CH₂)₂).

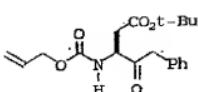
z, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

【0073】実施例7

N-(3-フェニルプロピオニルバリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-5-フェニルペンタン酸

工程A

【化69】

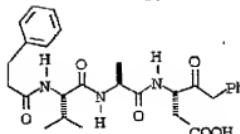
3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-5-フェニルペンタン酸 t -ブチルエステル

CH_2Cl_2 中の 2M 塩化オキサリル (0.89 ml) を -78°C の CH_2Cl_2 (2 ml) 中の DMSO (0.137 ml, 1.78 mmol) の混合物に加えた。生成混合物を -78°C で 10 分かきまぜ、そして CH_2Cl_2 (4 ml) 中の N-alloc- β - t -ブチルアスパラギンアルコール (N-アリルオキシカルボニルアスパラギン酸 t -ブチルエステル) (4.20 mg, 1.615 mmol) を滴下した。混合物を -78°C で 30 分、 -20°C で 5 分かきまぜた。混合物を -78°C に冷し、そしてジイソプロピルエチルアミン (0.843 ml, 4.845 mmol) を滴下した。生成混合物を -78°C で 20 分、 0°C で 30 分かきまぜた。混合物を -78°C に冷しそしてベンジルマグネシウムブロミド (2.84 ml, 5.65 mmol) を滴下した。混合物を -78°C で 30 分、 0°C で 1 時間かきまぜた。水 (100 ml) を加え、2 層を分離した。水層をエーテル ($3 \times 30\text{ ml}$) で抽出し、まとめた有機抽出液を Na_2SO_4 で乾燥した。溶剤を減圧で除去した。残留物をシリカ (1:1エーテル/ヘキサン) でクロマトグラフィーしてアルコール (3.50 mg, 6.3%) を得た。このアルコール (1.00 mg, 0.286 mmol) を CH_2Cl_2 (5 ml) に溶かし、Dess-Martin 試薬 (1.80 mg, 0.429 mmol) を加えた。生成混合物を室温で 30 分かきまぜ、混合物をシリカブロック (2:1ヘキサン/エーテル) を通し、漏過してベンジルケトン (7.5 mg, 7.5%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.3 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 5.88 (m, 2H), 5.25 (dd, 2H), 4.44 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.9 (dd, 1H), 2.68 (d, 2H), 1.4 (s, 9H).

【0074】工程B

【化70】



N-(3-フェニルプロピオニルバリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-5-フェニルペンタン酸

10 3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-5-フェニルペンタン酸 t -ブチルエステル (2.5 mg, 0.0717 mmol) を CH_2Cl_2 (2 ml) に溶かした。PdCl₂ (Ph₃P)₂ 触媒及び Bu_3SnH (30 μ l) を滴下した。混合物を N_2 下 10 分かきまぜた。DMF (4 ml)、N-フェニルプロピオニル $\text{V}a$ (31.6 mg)、HOBT (2.9 mg) 及び EDC (16.4 mg) を加えた。生成混合物を一夜かきまぜた。醋酸エチル (2.0 ml) を加え、混合物を NaHCO_3 水溶液 (5 ml) で洗った。溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ (9.5:5 CH_2Cl_2 / CH_3OH) でクロマトグラフィーしてテトラペプチドを得た。これを 1:1 CH_2Cl_2 / TFA 混合物 (4 ml) に溶かした。混合物を室温で 10 分かきまぜ、減圧で濃縮した。残留物をアセトン/ヘキサンで再結晶し酸 (4.2 mg) を得た。

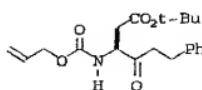
^1H NMR (CD_3OD) δ 7.2 (m, 10H), 4.62 (t, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.85 (d, 2H), 2.88 (m, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.35 (d, 3H), 0.88 (dd, 6H).

【0075】実施例8

N-(3-フェニルプロピオニルバリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-6-フェニルヘキサン酸

工程A

【化71】



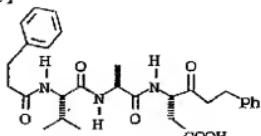
3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-6-フェニルヘキサン酸 t -ブチルエステル CH_2Cl_2 中の 2M 塩化オキサリル (0.975 ml) を、 -78°C の CH_2Cl_2 (2 ml) 中の DMSO (0.15 ml) の混合物に加えた。生成混合物を -78°C で 10 分かきまぜ、そして CH_2Cl_2 (4 ml) 中の N-alloc- β - t -ブチルアスパラギンアルコール

滴下した。混合物を-78°Cで30分、-20°Cで5分かきまぜた。混合物を-78°Cに冷し、ジイソプロピルエチルアミン(0.923ml)を滴下した。生成混合物を-78°Cで20分、0°Cで30分かきまぜた。混合物を-78°Cに冷し、フェニルプロピオニルマグネシウムブロミド(2.84ml、5.65mmol)を滴下した。混合物を-78°Cで30分、0°Cで1時間かきまぜた。水(100ml)を加え、2層を分離した。水層をエーテル(3×30ml)で抽出した。まとめた有機抽出液をNa₂SO₄で乾燥した。溶剤を減圧で減らした。残留物をシリカ(1:1エーテル/ヘキサン)でクロマトグラフィーしてアルコール(450mg、71%)を得た。このアルコールをCH₂C₁(3ml)に溶かして4-MS(6.22mg)、NMO(2.18mg)、1.0mol%TPAP(テトラブロピルアンモニウム過ルテニウム酸塩)を加えた。生成混合物を室温で30分かきまぜ、混合物をシリカブロック(2:1ヘキサン/エーテル)を通し濾過してフェニルエチルケトン(400mg、89%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃)、δ7.2(m, 5H), 5.85(m, 2H), 5.25(dd, 2H), 4.55(d, 2H), 4.4(m, 1H), 2.88(m, 5H), 2.65(dd, 1H), 1.38(s, 9H)。

【0076】工程B

【化72】



N-(3-フェニルプロピオニルバリニルーアラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-6-フェニルヘキサン酸

3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-6-フェニルヘキサン酸tert-ブチルエステル(170mg、0.472mmol)をCH₂C₁(6ml)に溶かした。Pd/C₁(Ph₃P)₂触媒及びBu₃SnH(0.194ml)を滴下し、混合物をN₂下10分かきまぜた。DMF(1.2ml)、N-フェニルプロピオニル-Va1-A1a(2.05mg)、HOBT(191mg)及びEDC(1.08mg)を加えた。生成混合物を一夜かきまぜた。酢酸エチル(2.00ml)を加え、混合物をNaHCO₃水溶液(2.0ml)で洗った。溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ(95:5CH₂C₁:CH₃OH)でクロマトグラフィーしてテトラブチドを得た。これをCH₂C₁/TFAの1:1混合物(1.0

ml)を得た。

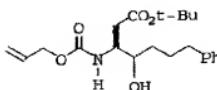
¹H NMR(CD₃OD)、δ7.2(m, 10H), 4.6(t, 1H), 4.32(q, 1H), 4.09(d, 1H), 2.92-2.75(m, 7H), 2.72(dd, 1H), 2.55(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.32(d, 3H), 0.86(dd, 6H)。

【0077】実施例9

N-(3-フェニルプロピオニルバリニルーアラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘキサン酸

工程A

【化73】



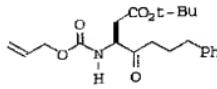
3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-7-フェニルヘキサン酸tert-ブチルエステル

20 CH₂C₁中の2M塩化オキシリル(2.75ml)を-78°CのCH₂C₁(5ml)中のDMSO(0.42.4ml)の混合物に加えた。生成混合物を-78°Cで10分かきまぜ、CH₂C₁(10ml)中のN-alloc-β-tert-ブチルアスパラギンアルコール(N-アリルオキシカルボニルアスパラギン酸β-tert-ブチル)(1.3g、5.0mmol)を滴下した。混合物を-78°Cで30分、-20°Cで5分かきまぜ。混合物を-78°Cに冷し、ジイソプロピルエチルアミン(2.6ml)を滴下した。生成混合物を-78°Cで20分、0°Cで30分かきまぜた。混合物を-78°Cに冷し、エーテル中の2Mフェニルプロピオニルマグネシウムブロミド(8.7ml)を滴下した。混合物を-78°Cで30分、0°Cで1時間かきまぜた。水(2.00ml)を加え、2層を分離した。水層をエーテル(3×6.0ml)で抽出し、まとめた有機抽出液をNa₂SO₄で乾燥した。溶剤を減圧で減らした。残留物をシリカ(1:1エーテル/ヘキサン)でクロマトグラフィーしてアルコール(1.6g、86%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃)、δ7.2(m, 5H), 5.9(m, 2H), 5.25(m, 2H), 4.55(d, 2H), 3.9(m, 1H), 3.68(m, 2H), 2.6(m, 4H), 1.95-1.46(m, 4H), 1.4(s, 9H)。

【0078】工程B

【化74】



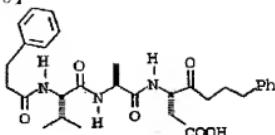
フェニルヘプタン酸 *tert*-ブチルエステル

上記アルコール (1.1 g, 3.17 mmol) を CH_2Cl_2 / $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$ (7 ml) に溶かしそして 4-MS (1.858 g)、NMO (5.56 mg) 及び TPAP (5.6 mg, 1.0 mol %) を加えた。生成混合物を室温で 30 分かきませ、混合物をシリカブロッカ (2:1ヘキサン/エーテル) を通し滤過してフェニルプロビルケトン (8.20 mg, 7.5 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 5.88 (m, 2H), 5.25 (d, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.38 (m, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.6 (m, 5H), 1.0 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

【0079】工程C

【化75】



N-(3-フェニルプロピオニルバニリルアラニル)-3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸

3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 *tert*-ブチルエステル (300 mg, 0.81 mmol) を CH_2Cl_2 / $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$ (10 ml) に溶かした。Pd/C 1% (Ph_3P)₂ 触媒と Bu_3SnH

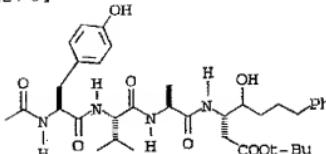
(0.33 ml) を滴下した。混合物を N_2 下 10 分かきませた。DMF (20 ml)、N-フェニルプロピオニル-Va1-Ala (350 mg)、HOBT (3.26 mg) 及び EDC (1.84 mg) を加えた。生成混合物を一夜かきませた。酢酸エチル (250 ml) を加え、混合物を NaHCO_3 水溶液 (25 ml) で洗った。溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ (9.5:5 CH_2Cl_2 / CH_3OH) でクロマトグラフィーしてテトラペプチドを得た。これを 1:1 混合物に溶解した。

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.25-7.2 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.33 (d, 3H), 0.95 (t, 6H).

【0080】実例1.0

N-(N-アセチルチロシニルバニリルアラニル)-3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸

【化76】

N-(N-アセチルチロシニルバニリルアラニル)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-7-フェニルヘプタン酸 *tert*-ブチルエステル

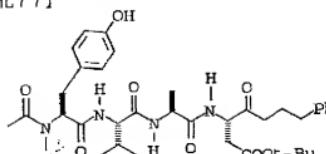
3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 *tert*-ブチルエステル (1.55 mg, 0.41 mmol) を CH_2Cl_2 / $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$ (4 ml) に溶かした。Pd/C 1% (Ph_3P)₂ 触媒と Bu_3SnH (0.14 ml) を滴下した。混合物を N_2 下 10 分かきませた。DMF (8 ml)、AcTy-r-Va1-Ala (214 ng)、HOBT (6.2 mg) 及び EDC (8.6, 6.6 mg) を加えた。生成混合物を一夜かきませた。

酢酸エチル (150 ml) を加え、混合物を NaHCO_3 水溶液 (15 ml) で洗った。溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ (9.5:5 CH_2Cl_2 / CH_3OH) でクロマトグラフィーしてテトラペプチドを得た。これを 1:1 混合物に溶解した。

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.25-7.2 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.33 (d, 3H), 0.95 (t, 6H).

【0081】工程B

【化77】

N-(N-アセチルチロシニルバニリルアラニル)-3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 *tert*-ブチルエステル

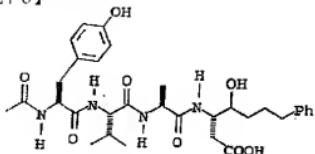
N-(N-アセチルチロシニルバニリルアラニル)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-7-フェニルヘプタン酸 *tert*-ブチルエステル (1.66 mg, 0.09 mol %) を CH_2Cl_2 / $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$ (4 ml) に溶かした。Pd/C 1% (Ph_3P)₂ 触媒と Bu_3SnH (0.14 ml) を滴下した。混合物を N_2 下 10 分かきませた。DMF (8 ml)、AcTy-r-Va1-Ala (214 ng)、HOBT (6.2 mg) 及び EDC (8.6, 6.6 mg) を加えた。生成混合物を一夜かきませた。

温で6時間かきました。混合物をセライトを通し濾過しそして溶剤を減圧で濃縮した。残留物をシリカゲル(9:5:5 CH₂Cl₂ / CH₃OH)でクロマトグラフィーしてケトン(2.8mg)と原料(3.3mg)を得た。

¹H NMR (CD₃OD), δ 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.9 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.35 (d, 3H), 0.95 (t, 3H)。

【0082】工程C

【化78】



N-(N-アセチルチロシニル-*l*-バニル-*l*-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸

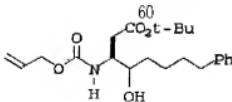
N-(N-アセチルチロシニル-*l*-バニル-*l*-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 *t*-*tert*-ブチルエステル(1.2mg)を、メタノール(0.5ml)、水(0.2ml)、及び2N NaOH(0.1ml)と一夜かきました。混合物を2N HClで酸性にし、酢酸エチル(3×5ml)で抽出した。溶剤を蒸発し、生成物をアセトン/ヘキサンで再結晶して表題の化合物(8mg)を得た。

¹H NMR (CD₃OD), δ 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.85-2.48 (m, 5H), 2.05 (m, 1H), 1.9 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.35 (dd, 3H), 0.93 (t, 3H)。

M/z (M+Na)⁺ = 633.5, 611.7, 595.7, 541.8, 509.9, 485.9, 441.2, 406.3, 376.2, 305.2, 249.9, 235.8, 205.9

【0083】実施例11

N-(N-アセチルチロシニル-*l*-バニル-*l*-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-8-フェニルオクタノン酸



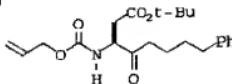
3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-8-フェニルオクタノン酸 *t*-*tert*-ブチルエステル

CH₂Cl₂ 中の2M 塩化オキサリル(0.952ml)を-7.8℃のCH₂Cl₂(2ml)中のDMSO(0.145ml)の混合物に加えた。生成混合物を-7.8℃で10分かきました。CH₂Cl₂(3ml)中のN-*alloc*-*β*-*tert*-ブチルアスパラギンアルコール(N-アリルオキシカルボニルアスパラギン酸 *β*-*tert*-ブチルエステル)(4.50mg, 1.74mmol)を滴下した。混合物を-7.8℃で30分、-20℃で5分かきました。混合物を-7.8℃に冷し、ジイソプロピルエチルアミン(0.89ml)を滴下した。生成混合物を-7.8℃で20分、0℃で30分かきました。混合物を-7.8℃に冷し、エーテル中の1M フェニルブチルマグネシウムプロミド(6.1ml)を滴下した。混合物を-7.8℃で30分、0℃で1時間かきました。水(30ml)を加え、2層を分離した。水層をエーテル(3×20ml)で抽出し、まとめた有機抽出液をNa₂SO₄で乾燥した。溶剤を減圧で減らした。残留物をシリカ(1:1エーテル/ヘキサン)でクロマトグラフィーしてアルコール(6.20mg, 9.0%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃), δ 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 5.3 (m, 2H), 5.18 (d, 1H), 4.5 (d, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.55 (m, 6H), 1.6 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 2H)。

【0084】工程B

【化80】



3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-8-フェニルオクタノン酸 *t*-*tert*-ブチルエステル

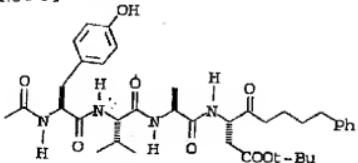
CH₂Cl₂ 中の2M 塩化オキサリル(0.73ml)を-7.8℃のCH₂Cl₂(4ml)中のDMSO(0.138ml)の混合物に加えた。生成混合物を-7.8℃で10分かきました。CH₂Cl₂(8ml)中の3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-8-フェニルオクタノン酸 *t*-*tert*-ブチルエステル(3.70mg, 0.974mmol)を滴下した。混合物を-7.8℃で30分、-20℃で5分かきました。混合物を-7.8℃に冷し、ジイソプロピルエチルアミン(0.85ml)を滴下し、混合物を-7.8℃で30分、-20℃で5分かきました。混合物を-7.8℃に冷し、エーテル(3×20ml)で抽出し、まとめた有機抽出液をNa₂SO₄で乾燥した。溶剤を減圧で減らした。残留物をシリカ(1:1エーテル/ヘキサン)でクロマトグラフィーしてアルコール(6.20mg, 9.0%)を得た。

エーテル ($3 \times 20\text{ ml}$) で抽出し、まとめた有機抽出液を Na_2SO_4 で乾燥した。溶剤を減圧で減らした。残留物をシリカ (1:1 エーテル/ヘキサン) でクロマトグラフィーして表題の化合物 (32.0 mg 、8.7%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃), δ 7.25 (m, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 5.9 (m, 1 H), 5.82 (d, 1 H), 5.28 (dd, 2 H), 4.58 (d, 2 H), 4.39 (m, 1 H), 2.88 (dd, 1 H), 2.65 (66, 1 H), 2.55 (m, 4 H), 1.6 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H).

[0085] 工程C

【化 8.1】



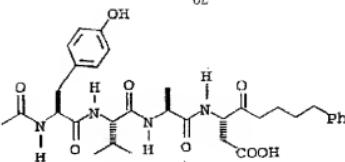
N-（N-アセチルチロシニル-パリニル-アラニニル）-3-アミノ-4-オキソ-8-フェニルオクタン酸tert-ブチルエステル

3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-8-フェニルオクタノン酸 *tert*-ブチルエステル (100 mg, 0.26 mmol) を CH_2Cl_2 (2 mL) に溶かした。Pd Cl₂ (PPh₃, P) 触媒と Bu₃NH (0.107 mL) を滴下した。混合物を N₂ 下 10 分かきました。DMF (6 mL)、AcTyr-Val-Ala (25.2 mg)、HOBT (52.7 mg) 及び EDC (6.2 mg) を加えた。生成混合物を一夜かきました。酢酸エチル (10.0 mL) を加え、混合物を NaHCO_3 水溶液 (10 mL) で洗った。溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ (9.5 : 5 CH_2Cl_2 / CH_3OH) でクロマトグラフィーしてテトラペプチド (15.5 mg) を得た。

¹H NMR (CD₃OD), δ 7.25 (m, 2 H), 7.15 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.7 (d, 2 H), 4.58 (m, 2 H), 4.32 (m, 1 H), 4.17 (d, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.78 (m, 2 H), 2.6 (m, 5 H), 2.05 (m, 1 H), 1.91 (s, 3 H), 1.8 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.38 (d, 3 H), 0.92 (m, 6 H).

【0086】工程D

【化 8.2】



N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-8-フェニルオクタン

10 酸

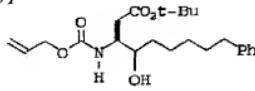
N-(N-アセチルチロシニル- α -リニル- α -ラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-8-フェニルオクタン酸 *tert*-ブチルエステル (100 mg) を CH_2Cl_2 / TFA の 1:1 混合物 (10 ml) に浴かした。混合物を室温で 30 分かきませ、溶剤を減圧で減らした。残留物をアセトン/ヘキサンで再結晶して酸 (80 mg、80%) を得た。

¹H NMR (CD₃OD), δ 7.23 (m, 2 H), 7.15 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.32 (q, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.0 (d, 1H), 2.9-2.42 (m, 7H), 2.05 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.35 (d, 3H), 0.92 (m, 6H)

【0087】審施例12

N-(N-アセチルチロシニル-パリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-9-フェニルノナン酸
工程A

30 【化8.3】



3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-9-フェニルノナン酸 β -e: τ -ブチルエステル
 CH₂ C₁₂ 中の2M塩化オキサリル(0.82ml)を-78℃のCH₂ C₁₂ (2ml)中のDMSO(0.125ml)の混合物に加えた。生成混合物を-78℃で10分かきませ、CH₂ C₁₂ (3ml)中のN-alloc- β -t-ブチルアスパラギンアルコール(N-アリルオキシカルボニルアスパラギン酸 β -e: τ -ブチルエステル)(390mg, 1.5mmol)を滴下した。混合物を-78℃で30分、-20℃で5分かきませた。混合物を-78℃に冷し、ジソブロピルエチルアミン(0.783ml)を滴下した。生成混合物を-78℃で20分、0℃で30分かきませた。混合物を-78℃に冷し、エーテル中の1Mフェニルベンチルマグネシウムブレーバー(1.1ml)を滴下した。混合物を-78℃で

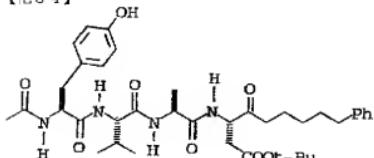
63

え、2層を分離した。水層をエーテル ($3 \times 20\text{mL}$) で抽出し、まとめた有機抽出液を Na_2SO_4 で乾燥した。溶剤を減圧で減らした。残留物をシリカ (1:1 エーテル/ヘキサン) でクロマトグラフィーしてアルコール (4.60.0 mp, 7.7\%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃), δ 7.25 (m, 2 H), 7.15 (m, 3 H), 5.91 (m, 1 H), 5.3 (m, 2 H), 5.18 (d, 1 H), 4.55 (d, 2 H), 3.9 (m, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 2.55 (m, 6 H), 1.6 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H), 1.35 (m, 2 H).

[0088] 工程B

[化 8.4]



N-(N-アセチルチロシニル- α -アラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-9-フェニルノナン酸
tert-ブチルエステル

3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-9-フェニルノナン酸 t e n t -ブチルエステル (3.6 0mg, 0. 95mmol) を CH_2Cl_2 (5ml) に溶かし、Dess-Martin 試葉 (5.76mg, 1. 35 mmol) を加えた。生成混合物を室温で2時間かきまぜ、シリカブロック (2 : 1 \rightarrow キサン/ エチアル) を通し滤過してフェニルベンチルケトン (3.50mg, 9.7%) を得た。上記 (3-N-アロック、4-オキソ、9-フェニル) ナノン酸 t -ブチルエステル (フェニルベンチルケトン) (2.60mg, 0. 653mmol) を CH_2Cl_2 (6ml) に溶かした。PdC Cl_2 (Ph_3P)₂ 触媒と Bu_3SnH (0. 27ml) を滴下した。混合物を N_2 下10分かきまぜた。DMF (1.2ml)、Acetyl-Tyr-Val-Ala (6.30mg)、HOBT (1.32, 7.7g) 及び EDC (1.55mg) を加えた。生成混合物を一夜かきまぜた。酢酸エチル (150ml) を加え、混合物を NaHCO_3 水溶液 (15ml) で洗った。溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ (9.5 : 5 CH_2Cl_2 / CH_3OH) でクロマトグラフィーしてテトラブチド (4.00mg, 6.6%) を得た。

¹H NMR (CD₃OD), δ 7.25 (m, 2 H), 7.15 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.68 (d, 2 H), 4.6 (m, 2 H), 4.34 (m, 1 H), 4.15 (d, 1 H), 3.2 (dd, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.55 (m, 6

10

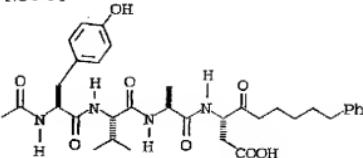
20

30

40

[0089] 工程C

【化 8 5】



N—(N—アセチルチロシンルーバリニル—アラニニル)—3—アミノ—4—オキゾ—9—フェニルノナン酸
N—(N—アセチルチロシンルーバリニル—アラニニル)—3—アミノ—4—オキゾ—9—フェニルノナン酸
tert—ブチルエステル (1.40mg) を CH₂Cl₂ / TFA の 1 : 1 混合物 (8ml) に溶かした。混合物を室温で 30 分かきまぜ、溶剤を減圧で減らした。残留物をアセトン/ヘキサンで再結晶して酸 (1.20mg, 8.0%) を得た。

¹H NMR (CD₃OD), δ 7.25 (m, 2 H), 7.15 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.69 (d, 2 H) 4.6 (t, 2 H), 4.32 (q, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 3.2 (dd, 1 H), 2.9-2.42 (m, 7 H), 2.07 (m, 1 H), 1.92 (s, 3 H), 1.6 (m, 4 H), 1.45 (d, 2 H), 1.32 (m, 2 H), 0.95 (m, 6 H). M/z (M+K) 678, 5, (M+Na) 662, 3, M+1 639, 5, 622, 6, 464, 3, 511, 2, 434, 2, 377, 1, 336, 3, 306, 1, 265, 206, 8, 178, 6, 136, 9.

[0090] 実施例13

N-(N-アセチルチロシニル- β -アラニル)-3-アミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸

工程 A

[化86]

3-アリルオキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 *tert*-ブチルエステル

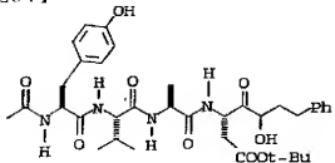
3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 *t* *e* *t* *t*-ブチルエステル (1.12 g) を THF (20 mL) に溶かし、-78 °C に冷し

ニル) -3-フェニルオキサジリジン (1.176 g) を滴下し、生成混合物を -7.8^{\circ}\text{C} で 8 時間かき混ぜた。 NH_4Cl 1.0 水溶液 (2.0 ml) を加え、2 層を分離した。水層を酢酸エチル ($3 \times 2.0 \text{ ml}$) で抽出した。まとめた有機抽出液を Na_2SO_4 で乾燥し、溶剤を減圧で減らした。残留物をシリカ (1:1 エーテル/ヘキサン) でクロマトグラフィーして表題の化合物 (6.50 mg, 5.9\%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃), δ 7.25 (m, 2 H), 7.15 (m, 3 H), 5.88 (m, 1 H), 5.75 (t, NH), 5.25 (m, 2 H), 4.68 (m, 1 H), 4.55 (m, 2 H), 4.42 (m, 1 H), 3.25 (br, OH), 2.92 (dd, 1 H), 2.8-2.45 (m, 4 H), 2.12 (m, 1 H), 1.8 (m, 1 H), 1.38 (d, 9 H).

【0091】工程B

【化8.7】

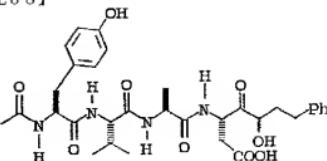


N-（N-アセチルチロシンリル- β -アラニル）-3-アミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸tert- β -チルエステル
 3-アリルオキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸tert- β -チルエステル（6.2mg, 0.64mmol）をCH₂Cl₂ (3ml) に溶かした。PdCl₂ (PPh₃ 2: 舟蛾とBu₃NH (0.67ml) を滴下した。混合物をN₂下10分かきました。DMF (8ml)、AcTyr-Val-Ala (1.58mg)、HOBT (3.3mg) 及びEDC (3.9mg) を加えた。生成混合物を一夜かきました。酢酸エチル (100ml) を加え、混合物をNaHCO₃水溶液 (10ml) で洗った。溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ (95:5 CH₂Cl₂ / CH₃OH) でクロマトグラフィーしてテトラペプチドを得た。これを1:1混合物に溶かし、表題の化合物 (9.8mg) を得た。

¹H NMR (CD₃OD), δ 7.3–7.1 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.35–4.2 (m, 3H), 4.15 (d, 1H), 3.0 (dd, 1H), 2.9–2.45 (m, 5H), 2.05 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

[0092] 工程C

【化 8.8】



10 N-(N-アセチルチロシンルーバリニル-アラニニル)-3-アミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソ-7-フェニルペプタン酸
 N-(N-アセチルチロシンルーバリニル-アラニニル)-3-アミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソ-7-フェニルペプタン酸 tert-ブチルエステル (4.0 mg) を CH_2Cl_1 : TFA の 1 : 1 混合物 (6 ml) に溶かした。混合物を室温で 30 分かきまぜ、溶剤を減圧で減らした。残留物をアセトン/ヘキサンで再結晶して酸 (3.3 mg) を得た。

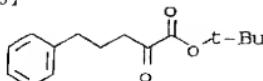
20 ^1H NMR (CD_3OD) , δ 7. 3-7. 1 (m, 5H), 7. 07 (d, 2H), 6. 9 (d, 2H), 4. 55 (m, 1H), 4. 35-4. 25 (m, 3H), 4. 17 (d, 1H), 3. 03 (dd, 1H), 2. 92-2. 5 (m, 5H), 2. 03 (m, 1H), 1. 88 (s, 3H), 1. 82 (m, 2H), 1. 37 (dd, 3H), 0. 93 (m, 6H). m/z (M+K)⁺ 651, (M+Na)⁺ 635, (M+1) 614, 595, 550, 522, 445, 387, 376, 305, 291, 238, 173, 8, 119.

【0093】実施例14

N-(3-フェニルプロピオニル)バリニル-アラニル)-3-アミノ-4-オキソ-5、5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸

工程A

[189]



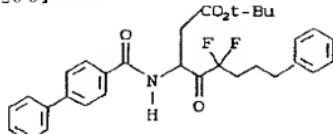
40 (5-フェニル-2-オキソ) ベンタノン酸 tert -ブチルエチルエステル
 フェニルプロピルプロミド (7.64 ml, 50.23 mmol) を、おだやかな滝流に保ったエーテル (20 ml) 中のマグネシウム屑 (1.22 g, 50.23 mmol) の懸濁液に加えた。生成混合物をさらに1時間かきませ、-7.8 °C の CH_2Cl_2 (200 ml) に溶かしたシウ酸ジ- tert -ブチル (10.16 g, 50.23 mmol) と反応させ、生成混合物を 1 時間かきませ

69

7. 7 (2H, d), 7. 6 2 (2H, d), 7. 4 5 (2H, d), 7. 3 9 (1H, m), 4. 5 4 (1H, t), 3. 0 3 (2H, ABq), 1. 3 5 (9H, s).

【0099】工程G

【化95】



3-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-4-オキソ-5, 5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸tert-ブチルエステル

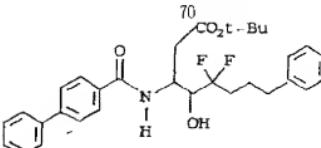
N: 霧囲気下0℃の乾燥THF (3ml) 中の5 (4H) -オキサゾロンに、E₁ N (0. 167ml) 、乾燥ヘキサン (1ml) 中の5-フェニル-2, 2-ジフルオロペニタン酸塩化物 (280mg) の新しく調製した溶液を加えた。反応混合物を室温で1時間かきました。混合物をN₂ 霧囲気下過濾し、濾液を十分に蒸発 (0. 005 to 1. 7時間) した。粗製O-アシリルオキサゾールを乾燥THF (0. 2ml) で希釈し、4-ジメチルアミノピリジン (1. 2. 25mg) を加えた。混合物を2時間かきました、溶剤を除去した。残留物をショウ酸 (1. 80mg) で処理し、生成混合物を1. 8時間かきました。酢酸エチル (1. 50ml) を加え、混合物をNa₂ HCO₃ 水溶液 (2×2. 0ml) 、水 (2×2. 0ml) 、食塩水 (2. 0ml) で洗い、Na₂ SO₄ で乾燥した。溶剤を除去し、残留物をシリカ (99: 1 CH₂ Cl/エタノール) でクロマトグラフィーして表題の化合物 (1. 70mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) d 7. 8 5 (2H, d), 7. 6 7 (2H, d), 7. 6 (2H, d), 7. 4 5 (2H, t), 7. 3 5 (2H, m), 7. 2 6 (2H, d), 7. 1 7 (2H, t), 5. 3 5 (1H, m), 3. 0 5 (1H, dd), 2. 9 5 (1H, dd), 2. 6 8 (2H, d), 2. 1 3 (2H, m), 1. 8 5 (1H, m), 1. 4 2 (9H, s).

¹³C NMR (CDCl₃) d -103. 6 and -104. 45 (1F, t, J_{HF} = 17. 4 Hz, J_{FF} = 278. 1 Hz), -107. 03 and -107. 83 (1F, t, J_{HF} = 18. 4 Hz, J_{FF} = 278. 4 Hz).

【0100】工程H

【化96】

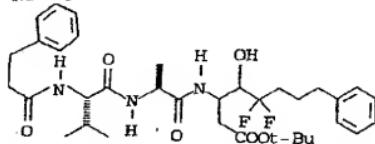


3-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシ-5, 5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸tert-ブチルエステル

10 0℃のメタノール (2ml) 中の3-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-4-オキソ-5, 5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸tert-ブチルエステル (3. 30mg) に、NaBH₄ (2. 0mg) を加えた。反応混合物を室温に加温し、5分かきました。1N·NH₄ Cl (3ml) を加え、混合物を酢酸エチル (3×1. 0ml) で抽出した。まとめた抽出液をNa₂ SO₄ で乾燥し、溶剤を蒸発した。残留物をシリカ (1: 1酢酸エチル/ヘキサン) でクロマトグラフィーして表題の化合物 (2. 70mg) を得た。

【0101】工程I

【化97】



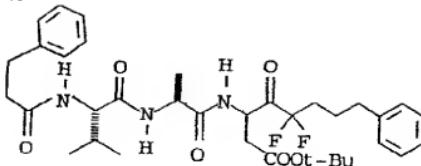
N-(3-フェニルプロピオニル)アラニン-N-アセチル-N-ヒドロキシ-5, 5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸tert-ブチルエステルメタノール (5ml) 中の3-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシ-5, 5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸tert-ブチルエステル (2. 52mg, 0. 5mmol) に、3%Na₂-Hg (4mmol, 8当量) 、NaH₂ PO₄ (6mmol, 12当量) を加えた。混合物を室温で1時間かきました、1N·HCl水溶液 (8当量) 中に濾過した。メタノールを除去し、固体を濾過し、水流した。残留物を凍結乾燥し、白色固体を得た。その固体 (1. 00mg, 0. 29mmol) をDMP (3ml) に溶かし、ついでHOBT (4. 3. 3mg) 、EDC (6mg) 、N-フェニルプロピオニル-Va 1-Ala (1. 10mg) を加えた。生成混合物を1. 7時間かきました、酢酸エチル (1. 00ml) を加えた。混合物を、Na₂ HCO₃ 水溶液、水で洗い、Na₂ SO₄ で乾燥した。溶剤を蒸発し、残留物をシリカ (9. 5: 5 CH₂ Cl/CH₃ OH) でクロマトグラフィーして表題の化合物 (1. 50mg) を得た。

40 【0102】工程J

【化98】

【0103】工程K

【化99】

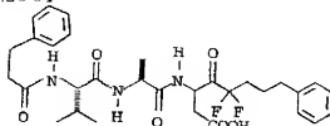


N-(3-フェニルプロピオニルバリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-5,5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸tert-ブチルエステル

CH₂Cl₂ (5ml) 中の N-(3-フェニルプロピオニルバリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-ヒドロキシー-5,5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸tert-ブチルエステル (150mg) に, D e s s - M a r t i n 試薬 (750mg) を加えた。混合物を5時間かきませ、濾過した。溶剤を蒸発し、残留物をシリカ (95:5 CH₂Cl₂/CH₃OH) でクロマトグラフィーして表題の化合物 (130mg) を得た。

【0103】工経K

【化99】



10 * N-(3-フェニルプロピオニルバリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-5,5-ジフルオロ-

8-フェニルオクタン酸

N-(3-フェニルプロピオニルバリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-5,5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸tert-ブチルエステル (130mg) をCH₂Cl₂/TFAの1:1混合物 (6ml) に溶かし、1時間かきませた。溶剤を蒸発して表題の化合物 (110mg) を得た。

20

*

フロントページの続き

(72)発明者 ハーブ ジー. バル
アメリカ合衆国, 07090 ニュージャージイ, ウエストフィールド, メイブル ストリート 649

(72)発明者 マルコム マクコス
アメリカ合衆国, 07728 ニュージャージイ, フリーホールド, ローズ コート 48

(72)発明者 ナンシー エ. ソーンベリー
アメリカ合衆国, 07080 ニュージャージイ, ウエストフィールド, セント マークス アヴェニュー 647

(72)発明者 ジェフリー アール. ウェイドナー
アメリカ合衆国, 08830 ニュージャージイ, アイスリン, シエリル ドライヴ 911

(72)発明者 アドナン エム. ムジヤリ
アメリカ合衆国, 07065 ニュージャージイ, ローウェイ, エルム アヴェニュー 285